

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° 185

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul-André RAMBERT

Interne des Hôpitaux.

Né le 18 janvier 1908, à Rouen (Seine-Inférieure).

Le Principe Antipernicieux de l'Estomac

Sa recherche dans le suc gastrique par le test
du Rat blanc

Travail de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu.

Président : M. CARNOT, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul-André RAMBERT

Interne des Hôpitaux.

Né le 18 janvier 1908, à Rouen (Seine-Inférieure).

Le Principe Antipernicieux de l'Estomac

**Sa recherche dans le suc gastrique par le test
du Rat blanc**

Travail de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu.

Président : M. CARNOT, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

I. — PROFESSEURS

Physiologie	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
3EZANÇON	
..... (upnsf) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.

MM.	
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULÉ.	
CHABROL.	
CHIRAY.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT.	
SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	Clinique chirurgicale.
BROCO.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
HEITZ-BOYER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
SCHWARTZ.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
LE LORIER.	
LEVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE

LE GÉNÉRAL BRENOT

A MES PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MA BELLE-MÈRE

A MA FEMME

A MES FILS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Professeur de Clinique médicale.

Membre de l'Académie de Médecine.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

1930. MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMGARTNER.

1931. MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT.

Externat en Premier :

1932. (bénévole) MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINÉ

1932-1933. (bénévole) MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER.

Internat :

1933-1934. MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE.

1934-1935. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN.

1935. MONSIEUR LE DOCTEUR WEIL-HALLE, chargé
de Cours à la Faculté.

1935-1936. MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUEZY.

1936. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU.

1936-1937. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BENARD

A MES MAÎTRES INTÉRIMAIRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMAIRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR GOUVERNEUR.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE ROUEN

Externat 1928. MONSIEUR LE DOCTEUR J. PETIT, professeur de Clinique Chirurgicale.

1929. MONSIEUR LE DOCTEUR NEE, Directeur de l'Ecole de Médecine.

A MES MAÎTRES DE L'ECOLE DE MÉDECINE DE ROUEN

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGRAND, professeur d'Anatomie
(*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GAYET.

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR POTEZ, professeur à l'Ecole de Médecine de Rouen.

MONSIEUR LE DOCTEUR S. DE SEZE, médecin des Hôpitaux de Paris.

MESSIEURS LES DOCTEURS J. GOSSET, POSTEL et
ALBEAUX-FERNET.

INTRODUCTION

L'achylie constitue un des symptômes essentiels de la maladie de BIERMER et de la chlorose tardive de HAYEM. Les rapports des troubles digestifs et des modifications hématologiques avaient donné lieu à de nombreuses discussions pathogéniques que l'étude du chimisme gastrique ne permettait pas de résoudre. CASTLE en 1929 a rénové le problème en montrant l'existence dans le suc gastrique et les extraits d'estomac d'un principe antipernicieux indépendant des éléments connus. Outre l'intérêt thérapeutique de cette découverte, elle a eu le grand mérite de poser sur le plan expérimental la question du retentissement sur la moëlle osseuse des achylies.

Sur les conseils de notre maître, le Professeur CARNOT, nous nous sommes efforcés d'établir les faits actuellement acquis. Ils permettent d'envisager un nouveau chapitre de la physiologie gastrique. D'autre part, nous nous sommes proposés d'apporter à l'étude expérimentale de ce problème quelques faits personnels, en recherchant à la suite des travaux initiaux de KARL SINGER un test permettant de déceler la présence du principe de CASTLE dans le suc gastrique.

Dans ce travail consacré à l'étude du principe antianémique, nous n'étudierons pas le retentissement des troubles de la chlorhydrie sur la formation du sang. L'anémie microcytaire hypochrome achylique a été bien étudiée par Knud FABER et l'Ecole Allemande. Selon la remarque du Prof. Ag. CHEVALLIER, leur description reprend les faits décrits par HAYEM sous le nom de Chlorose tardive et de

chlorose dyseptique. Lié essentiellement à un trouble métabolique de la fonction martiale, le trouble gastrique, si tant est qu'il est le fait primitif, porte sur la fonction chlorhydrique.

Nous exposerons d'abord les travaux fondamentaux de CASTLE qui établit de façon rigoureuse la réalité d'un facteur antipernicieux gastrique. Puis, nous montrerons les divers procédés et matériaux d'étude, les résultats obtenus et les problèmes non encore résolus. L'étude des faits anatomo-cliniques nous permettra d'autre part d'apporter quelques arguments sur le rôle dans l'hémopoïèse du principe de CASTLE.

HISTORIQUE

L'étude du principe antianémique de l'estomac est toute récente. Dans une série de mémoires publiés en 1929 dans le Journal américain des Sciences médicales, CASTLE mit en évidence l'existence dans le suc gastrique humain d'un principe : le facteur intrinsèque qui par action sur un des éléments de la viande de bœuf : le facteur extrinsèque, produit une substance dont l'action antipernicieuse est comparable à celle du foie de veau que venaient de mettre en évidence WHIPPLE, et MURPHY et MINOT (1925-1926). Dès 1929, SHARP, STURGIS et ISAAC établirent l'efficacité des extraits d'estomac. L'identification du facteur extrinsèque avec la vitamine B proposée par CASTLE fait l'objet de discussions (WILLS, DAVIDSON); MORRIS et FOUTS, dans des recherches simultanées, montrent l'action parentérale du suc gastrique concentré, et MORRIS conclut à la nature hormonale du principe antipernicieux.

WILKINSON et KLEIN étudient le suc d'estomac pressé (1933), MEULENGRACHT s'efforce de préciser le lieu de formation de ce principe (1934), GREENSPON (1936) établit l'action inhibitrice de la pepsine.

GEHBARDT, CARIO, KARL SINGER recherchent un test expérimental permettant de mettre en évidence le facteur de CASTLE dans le suc gastrique de l'homme (1932) et proposent la crise réticulocytaire du rat.

MORAWITZ (1930) signale les « anémies agastriques », leur étude suscite de nombreux travaux cliniques et expérimentaux.

La conception de l'anémie de Biermer, maladie par carence semble renforcée par ces faits qui donnèrent lieu à de nombreuses interprétations pathogéniques.

En France, les articles de MORHARDT, G. DREYFUS, RAVINA, SABRAZÈS, AUBERTIN, AZERAD, MARCHAL dans son traité, font connaître les travaux de CASTLE et apportent un certain nombre de faits nouveaux.

I. — PROCEDES D'ETUDE

Pour mettre en évidence le principe antianémique de l'estomac, deux méthodes ont été employées :

1°) *Les résections totales et partielles;*

2°) *L'action des préparations gastriques sur le sang et la moëlle osseuse, tant chez l'homme que chez les animaux de laboratoire.*

Malgré une vaste expérimentation, la méthode des résections n'a pas fourni de résultats probants (chapitre IV).

Par contre, l'étude des diverses préparations gastriques a établi de façon indiscutable l'existence d'une action régulatrice de l'estomac sur l'hématopoïèse.

Cette étude a porté sur :

- le suc gastrique;
- les extraits d'estomac;
- le suc obtenu par compression.

L'activité des préparations a été étudiée par diverses méthodes :

I. — CHEZ L'HOMME, L'EFFET THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE DE BIERMER A SERVI DE BASE.

Pour que cette expérimentation soit valable, il faut se placer dans des conditions strictes :

a) *le caractère pernicieux de l'anémie doit être nettement établi* : anémie intense, macrocytaire et hyperchrome, avec régénération médullaire du type mégalo-normoblastique.

b) *sans tendance aux rémissions spontanées*, mise en évidence par plusieurs numérations globulaires et pourcentage des réticulocytes avant le début du traitement.

c) avec conservation du caractère plastique, aucun résultat ne sera tenu pour négatif, si les extraits de foie de veau ou une préparation gastrique connue pour efficace ne déterminent pas une réponse nette.

Les résultats seront jugés sur :

— *la réticulocytose.* — La crise réticulocytaire doit survenir avant le 10^e jour (MINOT et MURPHY) et être nettement appréciable.

— l'augmentation des hématies;

— l'augmentation de l'hémoglobine;

— la diminution de la valeur globulaire;

— l'état de la moëlle osseuse appréciée par ponction sternale;

— Les malades ne recevront aucune autre médication;

— En présence d'une réponse modérée, il faut éliminer une rémission spontanée et n'en tenir compte que si une autre préparation ne détermine pas une crise réticulocytaire nettement plus forte.

C'est par cette méthode que la plupart des résultats ont été acquis.

MINOT et CASTLE ont également proposé la méthode de la « double réponse réticulocytaire ». Une anémie pernicieuse reçoit pendant 10 à 14 jours une préparation à étudier, en quantité telle qu'elle ne détermine qu'une crise réticulocytaire submaximale. Après quelques jours de repos, elle reçoit des doses massives qui déterminent une nouvelle crise réticulocytaire d'amplitude moindre. Ils ne tiennent compte que des résultats positifs.

II. — EXPÉRIMENTALEMENT : la possession d'un test facilement utilisable, constituerait une acquisition des plus importantes. Elle permettrait de poursuivre l'isolement du facteur antipernicieux dans de meilleures conditions. Elle permettrait l'étalonnage des préparations anti-anémiques. Ce double intérêt pratique et scientifique explique la multiplicité des techniques proposées. Dans une discussion récente, la Société des Pharmaciens et Chimistes Américains

reconnait l'absence de tout test d'intérêt pratique (mai 1936).

Deux grandes méthodes ont été utilisées :

- action des préparations sur les anémies;
- action chez l'animal sain sur la réticulocytose.

A) LES ANÉMIES :

1° Certaines *anémies spontanées* ont été utilisées :

a) SPIES et DOWLING traitent l'anémie du chien, dite « maladie de la langue noire » par les extraits gastriques; MILLER et RHOADS la réalise en soumettant pendant de longues périodes les chiens à un régime spécial (232).

b) L'anémie du rat à bartonella a été proposée par EROS et KUNOV (96) et par ALSTED (7). Ces anémies sont aggravées par splénectomie. Le jour même de cette opération, on commence les injections de la substance étudiée. On compare la régénération sanguine à celle de rats témoins splénectomisés.

2° *les anémies provoquées* :

Dans l'impossibilité de reproduire l'anémie pernicieuse vraie, on a recours :

a) *aux anémies par saignée*, c'est la méthode employée par notre Maître, le Professeur CARNOT dans l'étude de *l'hémopoïétine du sérum* et plus récemment par WHIPPLE dans l'étude des régimes favorables à la réparation sanguine qui devait aboutir à l'hépatothérapie (1906-26).

b) *les anémies hémolytiques*. Parmi les nombreux toxiques employés, deux ont été surtout usités :

— *la Phénylhydrazine*, employée chez le lapin par ERDOES et par RUSZNYAK et ENGEL chez le chien. L'anémie serait retardée par les extraits hépatiques et ce retard serait fonction de la dose donnée. Ce retard est sans doute d'ordre antitoxine plus que d'ordre hématopoïétique. ERDOES dose ses préparations gastriques et intestinales par ce procédé.

L'anémie à la *saponine* a été employée par PASCHKIS et TAYLOR qui étudient le rôle préservateur des extraits, par GOTTLEBE et SKIBBE, leur rôle curateur.

Toutes ces anémies provoquées s'accompagnent habituellement de rénovation sanguine spontanée très variable d'un animal à l'autre, les résultats doivent être appréciés avec esprit critique.

c) Récemment ARTHUS et ses collaborateurs ont réalisé chez le lapin, par l'acétate neutre de plomb, des *anémies hyporégénératives*, stables pendant 2 à 3 mois, extrêmement favorables à l'étude des stimulants médullaires (11).

B) L'ETUDE DE LA CRISE RÉTICULOCYTAIRE CHEZ L'ANIMAL NORMAL a été faite dans de nombreuses espèces :

Chez le lapin : certains laboratoires se servent de la crise réticulocytaire du lapin pour étalonner leurs préparations. DEDICHEN (73) a montré que, s'il est exact que les extraits actifs déterminent une crise réticulocytaire, elle n'excède pas les variations spontanées.

Chez le cobaye, LANDSBERG et THOMPSON (199), JACOBSON (179) ont noté des poussées réticulocytaires dépassant de 2 à 4 % le niveau initial sous l'action des extraits hépatiques. AAGREN et CASPERSSON tiennent ces variations pour banales (1).

Le pigeon a été proposé par VAUGHAN, MULLER et MINOT (347), la crise réticulocytaire est précoce et nette. EDMUNDS, BRUCKNER et FRITZELL (89) ont eu des résultats nets avec certaines préparations gastriques ainsi que PEABODY et NEALE (270), HEIMANN, CONNERY et GOLWATER (158) constatent des variations spontanées des réticulocytes de même amplitude.

La souris blanche ne semble pas avoir été utilisée. Nous avons étudié sur un lot de 24 souris les variations spontanées du taux d'hématies granulo-filamenteuses.

Pour un poids oscillant entre 22 et 25 grammes, le taux moyen est de 30 ‰, les variations individuelles assez considérables allant de 13 à 64 ‰.

Par contre à des examens en série, le taux moyen reste remarquablement fixe pour un même lot d'animaux, 30 0/00, 30 0/00, 29 0/00, 28 0/00 pour des examens répétés tous les cinq jours. L'étude des préparations gastriques semble pouvoir utiliser cette moyenne constante.

LE RAT BLANC est l'animal le plus employé.

A la suite du travail de GEBHARDT et CARIO, il a servi à de nombreux expérimentateurs : ENGBERDING, SINGER, KAMERLING, RAUSCHENBERG, FEIGIN et PLOUSKIER, KLAPERZAK, ANDAI, LENIER, FLEISCHHACKER et SCHLESINGER, BARATH.

C'est ce test que nous avons utilisé pour déceler le pouvoir antianémique du suc gastrique.

Le taux des réticulocytes du rat blanc varie avec l'âge, pour 100 d'après le poids.

ENGBERDING donne les valeurs moyennes suivantes d'après le poids pour 100.

Poids : 35 à 50 g.	Réticulocytes 14,7	d'après 17 animaux
— 50 à 130 g.	— 10,5	— 10 —
— 130 à 170 g.	— 8,7	— 10 —
— 170 à 300 g.	— 4,3	— 17 —

Le nombre d'hématies filamenteuses va en décroissant avec l'âge. Pour ORBAN, le taux moyen est 4 à 5,5 % pour les rats de 170 à 200 gr.

L'influence du régime est également étudiée par ENGBERDING :

Pain et lait	taux moyen : 47 0/00
Viande et légume ..	— : 34 0/00

Dans les régimes carencés en vitamine, le taux des réticulocytes s'abaisse. OVERBECK montre que le taux des hématies réticulo-filamenteuses s'abaisse dans l'hypo-alimentation et est très bas (0,5 %) chez le rat hypophysectomisé.

Le taux des réticulocytes varie dans des proportions assez considérables. LEHMAN, ORTEN et SMITH estiment que les réticulocytes fluctuent entre 1,1 à 5,3 %, OVERBECK de 0 à 16 % d'un animal à l'autre.

Bien plus importantes sont les variations spontanées chez un même animal. Leur existence n'est pas niable. Il y a des animaux dont la réticulocytose est très instable. Pour ENGBERDING et OVERBECK cette instabilité, jointe au peu de netteté des poussées déterminées par l'injection de substances hématopoïétiques enlève toute valeur à la méthode.

Pour SINGER, le choix des animaux est extrêmement important. Il faut choisir des animaux à réticulocytose basse et stable. Normalement, pour les rats de 150 à 200 grammes, le taux des hématies réticulo-filamenteuses ne dépasse pas 15 pour 1000. Un taux supérieur est l'indice d'une anémie à Bartonella dont on sait la fréquence dans les élevages de rats.

Avec un régime uniforme et surveillé, « ils montrent une constance relative des réticulocytes assez stricte ».

KAMERLING, LENIER, ANDAI ont confirmé ces constatations. Ces discordances sont plus apparentes que réelles, elles tiennent à l'âge et au comportement individuel de chaque animal.

Si certains animaux sont remarquablement instables, d'autres au contraire ne présentent d'un jour à l'autre que des variations légères n'excédant pas 2 à 10 pour 1000. L'expérimentation est possible dans ces conditions, les conclusions devront toujours être prudentes, mais en l'absence de meilleur animal de laboratoire, le rat blanc reste le seul utilisable.

Personnellement, nous avons opéré sur des rats de 170 à 220 gr. Nous avons trouvé sur un lot de 40 animaux des chiffres oscillant entre 13 et 36 pour mille avec un taux moyen de 24 pour mille.

Pour nos expériences, nous avons choisi des rats ayant une réticulocytose aussi basse que possible, la crise

réticulocytaire étant d'autant plus intense que le taux initial est plus bas.

Avant d'entreprendre une série d'épreuves, il est nécessaire de vérifier *la stabilité du taux des réticulocytes* par 2 numérations à 3 jours d'intervalle au cours des épreuves, les saignées doivent être aussi discrètes et espacées que possible, car elles peuvent influencer la réticulocytose du rat.

C) LA POUSSÉE LEUCOCYTAIRE qui suit l'injection d'extrait hépatique a été proposée. POWERS et MURPHY ont montré que chez l'homme sain, de 4 à 6 heures après l'injection d'extrait hépatique, le taux des leucocytes doublait; ils estiment qu'il ne s'agit pas d'un choc protéïque, car les extraits employés sont désalbuminés. Cette poussée fait défaut chez les hépatiques.

DEDICHEN s'est servi de cette poussée chez le porc pour l'étude des produits isolés, par LALAUD et KLEM, qui sont parvenus à un principe actif dont 0,35 milligrammes correspond à 100 grammes de foie frais. Cette méthode n'a pas été employée pour l'étude des extraits gastriques.

II. — ETUDE DU SUC GASTRIQUE

A. — LES TRAVAUX DE CASTLE

CASTLE entreprit ses premières recherches en 1927 : à un sujet sain, il faisait ingérer 300 grammes de viande de bœuf hachée crue; au bout d'une heure le contenu de l'estomac recueilli par régurgitation est mis à l'étuve, moitié pendant 6 heures, moitié pendant 30 heures, amené au pH : 2,5, filtré, amené au pH 5 par adjonction de soude.

Cette macération, donnée quotidiennement à une anémie pernicieuse typique à la phase de rechute, détermina :

a) *une crise réticulocytaire* survenant avant le 10^e jour, analogue à celle obtenue par MINOT et MURPHY avec l'hépatothérapie;

b) *une augmentation du nombre des hématies* atteignant au bout d'un mois un million.

Ultérieurement, il se contenta de recueillir le suc gastrique par tubage après histamine et de le faire agir à l'étuve.

Cette expérience fut répétée avec succès sur 10 maladies de BIERMER (43). Ainsi se trouvait établie nettement *l'action antipernicieuse du produit de digestion de la viande de bœuf par le suc gastrique*. Depuis, CASTLE a publié une quarantaine de cas; ces résultats ont été confirmés par WILKINSON, MIDDLETON, SINGER, BRAUN (2 cas (30), avec disparition des promégalo blasts et des mégalo blasts dans la moëlle.)

Il établit, par la même méthode, que ni la viande de bœuf, ni le suc gastrique n'ont d'action antipernicieuse.

1°) L'ingestion, chaque jour, pendant 14 jours, de 300 grammes de *viande de bœuf* fut sans action dans 3 cas d'anémie pernicieuse.

2°) 3 autres anémies pernicieuses reçurent pendant la même période chaque jour de 150 à 300 cm³ de *suc gastrique*, recueilli après histamine chez le sujet sain. Il n'y eut aucune réponse réticulocytaire.

3°) Dans 4 maladies de BIERMER, il donna à intervalles aussi éloignés que possible du *suc gastrique* et de la *viande de bœuf* sans résultat. Chaque matin, les malades recevaient 300 cm³ de suc gastrique, incubé à l'étuve pendant 2 heures et chaque après-midi 200 gr. de muscle de bœuf en macération aqueuse ou chlorhydrique. Dans 2 cas, il n'observa aucune réponse; dans les 2 autres cas, de très légères réactions.

Tous ces cas d'anémie pernicieuse furent améliorés par la préparation de CASTLE ou par les extraits hépatiques.

Ces expériences fondamentales établissent que :

1°) ni le suc gastrique, ni la viande de bœuf n'ont d'action antipernicieuse.

2°) Que le pouvoir antipernicieux de la préparation de CASTLE s'est développé par action réciproque de ces 2 éléments pendant l'incubation à l'étuve. Il y a eu *interaction entre un élément du suc gastrique : le facteur intrinsèque et une substance alimentaire contenue dans la viande de bœuf : le facteur extrinsèque.*

En faisant varier les conditions de son expérience initiale, CASTLE et ses collaborateurs ont poursuivi l'étude de ces deux facteurs :

A) LE FACTEUR INTRINSÈQUE DE CASTLE.

Ce n'est pas un des éléments connus du suc gastrique :

1°) *L'action antipernicieuse n'est pas liée à l'activité peptique.*

a) 5 cas d'anémie pernicieuse (cas 9, 10, 21, 23 et 25 de CASTLE) ont été traités par une *macération de viande de bœuf dans une solution chlorhydrique de pepsine, sans résultat*. Ils reçurent, chaque jour, la préparation suivante : on mélange 200 gr. de viande de bœuf, 200 grammes d'eau tiède, 2 à 5 grammes de pepsine extraite de la muqueuse gastrique du porc. On amène ce mélange à un pH intermédiaire entre 2,5-3,5; on laisse à l'étuve de 2 à 24 heures, on filtre et amène au pH 5.

b) Un suc gastrique chauffé $\frac{1}{2}$ heure à 70-80° conserve son pouvoir protéolytique, mais le facteur intrinsèque a été détruit. Une anémie pernicieuse (cas 20), traitée par des macérations faites avec un suc gastrique chauffé ne fut pas influencée.

c) Le chauffage du suc gastrique $\frac{1}{2}$ heure à 70-80° suivi d'un refroidissement brusque perd en outre son activité peptique. Le cas 20 de CASTLE reçut des macérations préparées avec un suc ainsi traité auquel on ajouta 2 grammes de pepsine. Un traitement de 10 jours fut inefficace.

d) L'interaction se produit *en milieu neutre*; une anémie pernicieuse reçoit une macération faite avec 50 grammes d'eau, 5 grammes de pepsine, 200 grammes de bœuf et de l'acide chlorhydrique en quantité suffisante pour amener le pH à 2,5-3,5. Après 2 heures à l'étuve, on amène par la soude au pH 7 et on ajoute 200 grammes de *suc gastrique neutralisé* au pH 7. Après incubation de 2 h. à l'étuve, la préparation eut une action très nette, la crise réticulocytaire atteignit 24,8 pour cent.

e) FLOOD et WEST ont montré que l'exposition du suc gastrique normal à pH 10 pendant 30 minutes détruit l'activité peptique sans altérer le facteur intrinsèque.

2°) *L'action antipernicieuse n'est pas due au lab-ferment.*

Quand on traite le suc gastrique par une solution de caséine, puis de carbonate de magnésie (technique de HAMMARSTEN), on inactive la pepsine et le lab-ferment.

En employant un suc gastrique ainsi traité dans leur macération en milieu neutre, CASTLE, TOWNSEND et HEATH obtinrent un produit actif (46).

3°) *L'action antipernicieuse n'est pas en rapport avec la chlorhydrie, car :*

- a) le suc gastrique neutralisé conserve son activité;
- b) CASTLE (46) a signalé deux cas d'anémie pernicieuse avec acidité chlorhydrique normale et présence de pepsine et de lab-ferment où le suc gastrique incubé avec la viande de bœuf ne libéra aucun principe hématopoïétique.

4°) *L'action antipernicieuse n'est pas due à la présence de salive :* une anémie pernicieuse (cas 23 de CASTLE) reçoit *sans résultat*, chaque jour, le produit de la mastication de 200 grammes de viande de bœuf mis à l'étuve avec 150 gr. d'eau et 3 grammes de pepsine au pH 2,5-3,5, au contraire, ce produit mis à l'étuve avec du suc gastrique détermina chez le même malade une crise réticulocytaire de 12,8 pour cent le 8^e jour et un gain d'un million d'hématies.

5°) *L'action antipernicieuse n'est pas liée à la présence du suc duodénal et de bile.*

Sans doute, 150 grammes de suc duodénal recueillis à la sonde d'EINHORN et incubés au pH 7 avec 200 gr. de viande de bœuf, déterminèrent dans les cas 28 et 32 de CASTLE des crises réticulocytaires maximales. KUHAU (194) a de même signalé l'action du suc duodénal et de la dextrine dans un cas d'anémie pernicieuse rebelle à l'hépatothérapie. Mais le suc duodénal ainsi recueilli est mélangé de suc gastrique.

Après lavage d'estomac et histamine, CASTLE ne recueille que les échantillons incolores de suc gastrique, ne présentant pas à l'analyse, de pigments biliaires. Mis à macérer avec de la viande de bœuf, de la pepsine et de l'eau, même en milieu neutre, *ce suc gastrique pur* déter-

mine dans un cas grave d'anémie pernicieuse une crise réticulocytaire atteignant 17 pour cent le 8^e jour et un gain de 1 million et demi d'hématies.

Par contre, avec *le suc duodénal sans suc gastrique*, recueilli grâce à une sonde munie d'un ballon de caoutchouc qui obstrue le pylore, on n'obtient qu'une action très faible (4,8 pour cent de réticulocytes au 8^e jour), contrastant avec la crise réticulocytaire très nette (24,8 pour cent) obtenue chez la même malade par substitution du suc gastrique au suc duodénal.

Le *suc duodénal* a donc tout au plus une faible action antipernicieuse, mais le suc gastrique est beaucoup plus actif. En outre, CASTLE remarque que, dans l'anémie de BIERMER, les ferments du suc duodénaux sont habituellement conservés. Pour LOEWENBERG, le suc duodénal est inactif.

6°) L'incubation à l'étuve n'est pas indispensable. MIDDLETON et STIEHM ont des résultats analogues en donnant de la viande de bœuf et du suc gastrique sans séjour à l'étuve préalable.

Chez l'animal :

Ces résultats ont été confirmés par GEBHARDT et CARIO (125).

Le rat blanc présente une crise réticulocytaire nette sous l'influence :

- du suc gastrique d'un sujet ayant absorbé de la viande;
- d'une macération de viande de bœuf et de suc gastrique incubé 1 heure à l'étuve.

Au contraire, un mélange de viande de bœuf incubé avec de la pepsine et de l'acide chlorhydrique est sans action.

CARACTÈRES DU FACTEUR INTRINSÈQUE.

CASTLE reconnaît au facteur intrinsèque les caractères suivants :

— *Seul, il est dépourvu de toute action hématopoïétique.* Cette propriété ne se développe que par interaction sur un facteur extrinsèque d'origine exogène;

— Il est différent de la pepsine, de l'acide chlorhydrique, du lab-ferment;

— Il agit en milieu neutre aussi bien qu'en milieu acide;

— Il est détruit par la chaleur : en quelques minutes à l'ébullition; en 30 minutes à 70-80°, en 2 à 3 jours à 40°. Par contre, le produit de la macération est thermostable.

— Il est soluble dans l'acétone;

— Il se trouve dans le suc gastrique des sujets sains;

— Il fait défaut dans tous les cas d'anémie pernicieuse où il a été recherché.

CASTLE pense que c'est une *enzyme*; sa carence serait la cause de l'anémie pernicieuse.

B) LE FACTEUR EXTRINSÈQUE.

LE FACTEUR EXTRINSEQUE est présent dans le muscle de bœuf. Celui-ci est formé par des protéines (22 %), des graisses (3 %), des hydrates de carbone (0,3).

1° *Il est précipitable avec les protéines du muscle de bœuf.*

Dans sa macération, CASTLE substitue au muscle total ses protéines ayant un point isoélectrique au voisinage de pH 6. Les résultats obtenus dans les cas 25, 26, 27, 35, sont à peine moins concluants qu'avec les macérations de muscle total.

2° STRAUSS et CASTLE (331) pensaient qu'il existait 2 grands types d'anémie macrocytaire :

a) les anémies par défaut de production du facteur intrinsèque, par « *carence endogène* »;

b) les anémies par défaut d'apport du facteur extrinsèque par « *carence alimentaire* » *exogène*.

Ils remarquèrent que certaines anémies macrocytaires étaient curables par les extraits de levure de bière (no-

tamment par certaines préparations autolysées connues dans les pays anglo-saxons sous les noms de Vegex et Marmitte).

C'est le cas des anémies macrocytaires et hyperchromes :

— de la maladie cœliaque;

— de la SPRUE et de certaines « anémies des Tropiques » où l'achlorhydrie est inconstante et où, dans certains cas où cette recherche a été effectuée, CASTLE a pu déceler la présence du facteur intrinsèque.

Du rapprochement de ces 2 ordres de faits, il se crut autorisé à *identifier le principe extrinsèque à la vitamine B₂* ou tout au moins à un corps très voisin;

Frappé d'autre part de la rareté des troubles nerveux dans la sprue, il souleva *l'hypothèse que les troubles nerveux étaient dus à l'absence d'interaction entre un facteur intrinsèque et la vitamine B₁*.

Ces 2 hypothèses ont soulevé certaines objections :

A) LE RÔLE DE LA VITAMINE B₁ dans la genèse des troubles nerveux de la maladie de Biermer n'est pas démontré.

Pour CASTLE, le facteur intrinsèque agirait sur cette vitamine pour donner naissance à un produit antinévrétique.

PORTER et PALMER (278) ont examiné le suc gastrique de 2 malades atteints de scléroses combinées de la moëlle, sans anémie. Ils constatèrent de l'achylie et ne purent déceler d'activité hématopoïétique dans les macérations préparées avec le liquide gastrique.

D'autre part, les anémies hypochromes microcytiques peuvent présenter des troubles nerveux du même type que dans la maladie de Biermer, or, malgré l'achylie, le suc gastrique renferme le facteur intrinsèque.

L'hypothèse de CASTLE est donc actuellement infirmée par les faits. Pour qu'elle puisse être défendue, il faudrait admettre l'existence d'un second facteur intrinsèque « antinévrétique » indépendant du facteur antipernicieux. Aucun fait ne permet d'en suspecter l'existence.

B) RAPPORTS DE LA VITAMINE B₂ ET DU FACTEUR EXTRINSÈQUE :

1°) Si l'hypothèse de CASTLE est juste, un régime prolongé carencé en vitamine B₂ devrait entraîner une anémie de type macrocytaire.

L'anémie est, au contraire, exceptionnelle (GEBHARDT) et banale.

SMITH et STOHLMAN (326) ont réalisé chez le rat blanc des anémies par la phénylhydrazine chez des animaux normaux et chez des rats soumis à un régime carencé en vitamine B₂. Dans les 2 cas, le mode de réparation de l'anémie fut analogue. Le rôle de la vitamine B₂ n'est donc pas établi expérimentalement.

2°) *L'action des extraits de levure* a été établie dans l'anémie macrocytique tropicale par WILLS (373); dans l'anémie, de la sprue par STRAUSS et CASTLE, dans certaines anémies pernicieuses par VAUGHAN et HUNTER, GOODALL, DAVIDSON.

STRAUSS et CASTLE traitent des anémies pernicieuses typiques par une macération où la viande de bœuf est remplacée par 12 gr. de Vegex (extrait de levure autolysé); ils obtiennent des crises réticulocytaires très nettes et des rémissions. Le passage à l'autoclave du vegex ou sa précipitation par l'alcool à 80 % n'empêche pas la production du principe antipernicieux.

Le filtrat après la précipitation des albumines par alcool à 80° contient encore le facteur extrinsèque. Ce fait est peu en faveur de l'identité du facteur extrinsèque et de B₂, car l'alcool à 80° inactive cette vitamine (CHICK et COPPING).

WILLS (373), a repris l'étude des diverses préparations contenant des vitamines B dans le traitement des anémies tropicales observées à Bombay. Il constate l'existence d'un produit actif, soluble dans l'alcool et dans l'eau, stable à la chaleur, se trouvant dans certaines préparations, en particulier dans les extraits de levure autolysée (type Marmite). Les extraits aqueux, la poudre

sèche de levure de bière, se montrèrent inactifs. Dans aucun cas, il n'y a de rapport direct entre la teneur en vitamine B₂ et l'activité hémopoïétique (WILLS, MIGLEY et JAMES (228). Des préparations très pauvres en vitamines B₂ (7,5 unités-rat) furent efficaces (MILLER et RHOADS), sur 18 anémies pernicieuses traitées par MIGLEY et JAMES par la levure et le blé germé, 10 eurent une réponse nette. H. LASSEN et K. LASSEN ont traité 8 anémies pernicieuses par des préparations de levure de bière, simples ou activées par le suc gastrique (200). Ils ne constatent aucun rapport entre l'activité hématopoïétique et la teneur en vitamines B₁ et B₂, le pouvoir hématopoïétique de la levure est faible et inconstant, le suc gastrique ne l'augmente pas.

Les extraits de levure injectables sont inefficaces.

Le pouvoir hématopoïétique de la levure est lié à une impureté, probablement un produit de désintégration des protéines.

Les albumines du blanc d'œuf, riches en vitamine B₂ ont été également étudiées : pour CASTLE, et pour MILLER et RHOADS, elles renferment le facteur extrinsèque. SINGER a obtenu dans 3 cas d'anémie pernicieuse des crises réticulocytaires de 34 à 46 % en les traitant par la macération de 8 à 10 œufs dans 200 cm³ de suc gastrique.

L'action du blanc d'œuf est niée par WILLS et NAISH (243) qui n'ont pu reproduire les résultats de SINGER.

Le principe extrinsèque se trouve également dans le riz décortiqué (MILLER et RHOADS), dans le germe de blé, en petite quantité (UNGLEY).

Sa nature est encore mal précisée, il est certainement différent de la vitamine B₂ (WILLS, WILKINSON, DAVIDSON, LASSEN).

En rapprochant ces constations, des travaux de FONTÈS et THIVOLLE sur les acides animés, il semble que l'on puisse émettre l'hypothèse que le facteur extrinsèque est un des acides aminés nécessaires à la formation du stroma globulaire.

B. — ACTION DU SUC GASTRIQUE SEUL

Deux faits sont venus mettre en doute la nécessité du facteur extrinsèque :

- I. — L'action parentérale du suc gastrique concentré.
- II. — Le rôle inhibiteur de la pepsine sur le facteur antipernicieux.

I. — L'ACTION PARENTÉRALE DU SUC GASTRIQUE a été étudiée :

- dans le traitement des anémies pernicieuses, par MORRIS, en 1932;
- sur les animaux de laboratoire par GEBHARDT et CARIO et surtout par Karl SINGER dans l'espoir de trouver un test biologique pour l'étude des achylies.

A) ACTION SUR L'ANÉMIE PERNICIEUSE.

MORRIS et ses collaborateurs (245) neutralisent le suc gastrique d'un sujet normal et après s'être assuré de sa stérilité et de son innocuité pour les animaux, l'injectent à la dose de 20 cm³ intramusculaire à une maladie de Biermer, la réponse réticulocytaire fut très faible.

Devant ce résultat douteux, ils concentrent le suc d'histamine par évaporation lente jusqu'à 3 à 5 % du volume initial. L'injection de ce suc concentré donna dans un cas d'anémie pernicieuse une crise réticulocytaire faible (6 %). Ils attribuent ce demi-échec à la destruction partielle du facteur antianémique par la chaleur.

Ils ont alors recours à la distillation dans le vide au-dessous de 38° pendant 2 à 4 heures.

Le produit obtenu se montra efficace (240) :

L'équivalent de 450 cm³ est injecté à une anémie pernicieuse, la réticulocytose atteint 17,6 % en 36 heures; en 12 jours le gain des hématies est de 1 million 5, et pour

l'hémoglobine 20 %, les plaquettes et les leucocytes augmentent.

Chez un autre malade, traité par le foie de veau, malgré des injections quotidiennes d'extrait hépatique, le taux des hématies ne se modifie plus. Ils injectent l'équivalent de 300 cm³ de suc frais, intramusculaire, et notent une augmentation de 1 million d'hématies et de 12 % d'hémoglobine, malgré un taux initial de 4.100.000 G. R.

GIFFIN obtient de même (245) une crise réticulocytaire de 21 % au 10^e jour pour une dose intramusculaire équivalente à 195 cm³ de suc frais.

FOULGER (241) parvient à réaliser des concentrations plus grandes : 3 litres 200 sont réduits à 5 cm³; 5 litres 700 à 8 cm³ 5.

MORRIS propose d'admettre qu'une unité correspond à 100 cm³ de suc frais, malgré la variation d'action des échantillons. Il obtient des résultats extrêmement concluants dans 2 cas :

— *dans un 1^{er} cas : il injecte 32 unités intramusculaires à une anémie pernicieuse :*

avant l'injection : G. R. 1.400.000. H G b : 47 %, réticulocytes de 0,6 à 1,3, pas d'hématies nucléées;

le 2^e jour : 4.000 hématies nucléées, le 10^e : 19.000;

le 2^e jour : 4 % de réticulocytes, le 6^e jour : 40 %, du 6^e au 33^e jour : 25 à 42 %.

La crise réticulocytaire dure jusqu'au 37^e jour. G. R. augmentent : 15 jours après : gain de 600.000, 6 semaines après : 3 millions.

L'hémoglobine est augmentée de 9 % à la 2^e semaine, de 46 % à la 6^e.

— *Dans un second cas : injection intramusculaire de 57 unités à une anémie pernicieuse :*

état initial : G. R. 1.500.000. H G b : 44 %. Réticulocytes : 2 %.

Apparition d'hématies nucléées : 465 le 3^e jour,

200 le 34^e jour;

Réticulocytes : au 5^e jour : 8 %; au 26^e jour : 26,8 %.

La crise réticulocytaire dure 44 jours :

Grosse éosinophilie : 7 % le 11^e jour.

G. R. : 2.200.000 le 28^e jour; 4.100.000 le 41^e jour.

HGb : 55 % le 28^e jour; 78 % le 41^e jour.

Aucun produit employé dans le traitement de la maladie de Biermer n'avait donné pour une seule injection des résultats aussi brillants: réticulocytose durant 44 jours dans un cas, dépassant 40 % dans l'autre, avec apparition de très nombreuses hématies nucléées et polychromatophiles. MORRIS estime qu'une injection trimestrielle est suffisante à maintenir l'état sanguin. Les injections sont assez bien tolérées, mais douloureuses et parfois fébriles.

Il constate : que le facteur antipernicieux existe dans le suc gastrique de l'homme, du porc et du chien :

— qu'il est thermolabile;

— dialysable à travers une membrane de collodion, donc de structure moléculaire simple;

— résistant aux agents chimiques capables de détruire les enzymes;

— soluble dans l'acétone.

Se basant sur son activité parentérale, il soutient sa *nature hormonale* et lui donne le nom « d'ADDISINE » en mémoire des travaux d'ADDISON sur l'anémie pernicieuse cryptogénétique. Il la considère comme l'hormone régulatrice de l'activité médullaire à l'état normal.

Pour FOULGER (52), la stimulation porte sur tous les éléments de la moëlle, la poussée de polynucléose qui suit l'injection, lui a fait préconiser l'addisine dans le traitement de la neutropénie.

CASTLE (245) considère que l'activité du suc gastrique intramusculaire est 50 fois plus grande que par la bouche.

TOCHOWICZ (339) emploie du suc gastrique d'homme et de porc qu'il concentre dans le vide à 38°. Il en fait un *extrait acétonique*, neutre et stérile qu'il emploie pour traiter 2 cas d'anémie pernicieuse. Les injections entraînent de la fièvre, la crise réticulocytaire ne se déclenche que pour des doses fortes (30 à 35 unités MORRIS), mais

est durable. Les mégaloocytes disparaissent ainsi que les globules déformés ou polychromatophiles. Il y a augmentation des polynucléaires, surtout des éosinophiles, une élévation de la résistance globulaire et du cholestérol. L'état général s'améliore, la langue se repapille, mais l'achylie persiste.

CONNER a eu un succès dans un cas.

FOUTS, HELMER et ZERFAS se sont proposés d'isoler le principe antipernicieux des ferments gastriques par l'ultrafiltration (117).

Ils ont montré que le facteur hépatique passe à travers l'ultrafiltre (cas 9 de leur mémoire).

Ils établissent :

— que le suc gastrique conservé pendant 2 mois à la glacière avant d'être soumis à l'ultrafiltration et concentré ne donne que des réponses peu nettes;

— que ni la partie restée dans le filtre lorsqu'on emploie du suc frais, ni la partie ayant traversé l'ultrafiltre n'ont d'activité hématopoïétique;

— que la simple concentration par le vide à la glacière donne un produit actif (réticulose maximale de 11,2 % dans leur cas 6), ce qui confirme les faits avancés par MORRIS;

— que la concentration dans le vide suivie de dilution aqueuse ou hydrochlorhydrique faible et d'ultrafiltration donne un produit apte à déclencher une crise réticulocytaire nette.

De ces faits, ils concluent que le principe antipernicieux du suc gastrique ne traverse l'ultrafiltre *que si la distillation dans le vide a été opérée au préalable ou que le suc non concentré a été conservé longtemps à la glacière.*

Dans ces 2 cas, il s'est produit une modification du principe :

2 interprétations sont possibles :

— Ou bien le facteur intrinsèque a agi, rapidement dans le suc concentré, lentement dans le suc dilué et à

froid sur un « facteur extrinsèque », peut-être sur les débris alimentaires contenus dans le suc ou les leucocytes.

— Ou bien, il s'est formé un produit toxique, d'action analogue à la phénylhydrazine sur la moëlle. *L'action du suc gastrique ne serait donc pas d'ordre physiologique* (FOOTS, HELMER, ZERFAS).

Depuis, GREENSPON fait remarquer que l'activité hématopoïétique a été conservée parce que la pepsine n'a pu agir dans les conditions d'expériences.

Les faits apportés par MORRIS ont été discutés.

a) *Dans leur réalité :*

Ils n'ont pu être reproduits par WILKINSON, par GEBHARDT et CARIO, ni par VLADOS (351) qui donna à deux maladies de Biermer des doses de 8 et 12 unités d'addisine sans succès.

FITZ-HUGH et CRESKOFF n'ont pas eu de résultats en traitant 3 cas par du suc gastrique dépepsiné par précipitation isoélectrique (méthode de FENGER et ANDREW), concentré par évaporation dans un courant d'air à 33° jusqu'à consistance sirupeuse, repris par l'eau distillée et l'alcool. Ils ont injecté, selon les cas 2, 7, 3, 2 unités MORRIS.

Dans un autre cas, l'injection de 6 unités MORRIS d'un extrait acétonique de suc concentré par lyophilisation (technique de Flosdorf et Mud, ne détermina qu'une brève réticulocytose de 3,5 % pratiquement négligeable.

b) *Dans leur interprétation.*

CASTLE, TEMPKA, FITZ-HUGH et CRESKOFF, VLADOS, pensent qu'ils sont dus à l'interaction du facteur intrinsèque sur le muscle dans lequel se fait l'injection. MORRIS objecte l'absence de modification locale, FOULGER (52) le fait que les extraits traités par éther qui détruit les ferments sont actifs.

FOOTS, HELMER, ZERFAS, estiment que l'action est d'ordre irritatif due à la formation d'une substance toxique.

Nous verrons l'intérêt de cette discussion pour préciser la nature enzymatique ou hormonale du facteur antipernicieux.

B) CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE, les effets de l'injection parentérale du suc gastrique conduisent aux mêmes conclusions :

— GEBHARDT et CARIO montrent l'inefficacité d'un suc gastrique *synthétique*; en l'injectant au rat blanc, on n'observe pas de crise réticulocytaire.

L'injection de suc gastrique, d'un sujet sain, évaporé au 1/10 ou 1/100, détermine une poussée réticulocytaire atteignant une plus-value de 13 à 33 pour 1000.

— ENGBERDING constate le même fait, mais en discute la valeur. Il injecte à des rats blancs des doses équivalentes à 50 cm³ et à 20 cm³ de suc gastrique; il note une réticulocytose, mais aussi une chute de l'hémoglobine. Pour lui, il y aurait hémolyse.

— SINGER a repris l'étude de ces faits, il injecte au rat blanc des doses variant de 3 à 8 cm³. Le suc gastrique des sujets sains détermine une crise réticulocytaire des plus nettes, appréciables dès le 2^e et le 3^e jours. Le suc gastrique *préalablement chauffé* est inactif. L'inactivation par le chauffage a été confirmée par KAMERLING, RAUSCHENBERG et par nous.

SINGER a appliqué ces constatations à la recherche du facteur antipernicieux dans le suc gastrique au cours des diverses anémies.

Dans 41 cas d'anémie pernicieuse, l'injection de suc gastrique a été sans effet sur la réticulocytose du rat.

Dans 40 cas d'achylie sans anémie, ou avec anémie hypochrome, la réaction a été nettement positive.

Il opère de la façon suivante :

— le suc gastrique est recueilli à jeun après histamine;
— on injecte par la sonde, une solution chlorhydrique afin d'éviter le reflux pylorique de bile;

— les échantillons recueillis sont injectés à 2 rats, le 1^{er} reçoit 3 cm³, le 2^e 5 à 8 cm³;

— les réticulocytes sont comptés le 2^e et le 3^e jours;

— Si l'augmentation n'est pas évidente, la réaction est considérée comme négative.

Pour SINGER, le test de la Réaction Réticulocytaire du Rat (R R R) n'est jamais en défaut.

FLEISCHHACKER et SCHLESINGER, ANDAI, LEINER, BARATH, FEIGIN et PLOUSKIER ont confirmé l'action du suc gastrique sur la réticulocytose du rat.

KLAPERZAK opère sur 3 rats; il estime la réaction positive si 2 rats sur 3 ont réagi; l'élévation des réticulocytes est de l'ordre de 17 à 18 pour 1000.

Le chauffage ne modifie la réaction que de façon inconstante.

KAMERLING injecte 3 cm³ de suc gastrique et obtient des crises réticulocytaires de 45 à 60 pour mille pour un taux initial de 24 pour mille.

RAUSCHENBERGER emploie le suc gastrique concentré dans le vide à basse température.

La réaction de SINGER a été contestée dans sa constance et dans son mécanisme.

Sa constance ne serait pas absolue. Si SINGER et WECHSLER, RAUSCHENBERGER, ont obtenu une R R R toujours négative dans l'anémie pernicieuse, même après injection de doses de suc gastrique atteignant 20 cm³, KAMERLING, PASCHKIS, FLEISCHHACKER et SCHLESINGER trouvent la R R R positive dans 1/3 des anémies pernicieuses qu'ils examinent.

Ces cas où la formule sanguine est celle de la maladie de BIERMER et où le principe gastrique persiste dans le liquide gastrique, sont probablement des anémies secondaires. L'observation de HIRTZENBERGER et ZDANSKY en fournit un exemple typique. Chez un homme, on constate une anémie pernicieuse et la Réaction des Réticulocytes du Rat est franchement positive. La radio ayant montré un aspect douteux du pylore, on opère et on constate un carcinome étendu. Il s'agissait donc d'anémie secondaire à un néoplasme gastrique et non d'une maladie de BIERMER.

Dans l'état actuel de la question, les très rares cas où un syndrome d'anémie pernicieuse s'accompagne d'une R R R positive, semblent être des faits de cet ordre.

Le *mécanisme* de la R R R a été également discuté.

KAMERLING, FLEISCHHACKER et SCHLESINGER ont obtenu chez le rat blanc des réponses réticulocytaires analogues en injectant des solutions chlorhydriques de pepsine. Ils concluent que l'élément qui déclenche la poussée réticulocytaire est non le principe de CASTLE, mais la pepsine. KAMERLING en ajoutant de la pepsine à un suc d'anémie pernicieuse obtient une réponse positive.

Ces résultats n'ont pas été retrouvés par de nombreux auteurs. Dans leur travail initial, GEBHARDT et CARIO avaient constaté qu'un suc gastrique synthétique ne déterminait aucune modification des réticulocytes. SINGER dans un premier travail, ANDAI, ont également montré que la pepsine en solution chlorhydrique ne déterminait pas de poussée réticulocytaire. D'autre part, SINGER insiste sur le fait que le suc gastrique du chien, riche cependant en pepsine, est sans action sur la réticulocytose. RICHTER et KIM avaient montré de même que la poudre d'estomac de chien était dépourvue de pouvoir hématopoïétique.

Personnellement, nous avons recueilli du suc gastrique de chien à l'aide d'un petit estomac de Pawlow, ce suc même à dose élevée se montra inactif, nous n'attachons pas une grosse valeur à cette constatation, car le petit estomac de PAWLOW était pratiqué aux dépens de la région fundique que les travaux de MEULENGRACHT ont montré chez le porc dépourvue de pouvoir hématopoïétique.

SINGER et WECHSLER (325) ont à nouveau étudié l'action de la pepsine. Ils ont utilisé des préparations de même activité peptique, mais de provenance diverse (Azidol-Pepsin de I. G. farben, pepsine de WITTE, la « pepsinum germanicum de la pharmacopée autrichienne et le suc gastrique de chien). Ils établirent ainsi qu'il n'y a aucun rapport entre les variations déclenchées par ces

divers produits. Des préparations de même activité peptique ont une action hématopoïétique très différente. L'augmentation des réticulocytes ne se voit qu'avec certaines d'entre elles, en particulier avec la pepsine de WITTE qu'avait employée KAMERLING et l'azidol-pepsin.

Ils estiment que cette action réticulocytogène est due à un élément différent, précipité avec la pepsine en quantité variable selon les divers modes d'extraction.

En traitant l'Azidol-Pepsin par la méthode d'HAMMARSTEN qui détruit la pepsine sans altérer le facteur intrinsèque, ainsi que CASTLE l'avait précédemment établi (46), ils obtinrent un filtrat capable de déclencher une crise réticulocytaire nette.

Ce travail de SINGER établit avec netteté que l'action de certaines préparations de pepsine est due à la présence insoupçonnée d'un produit différent de la pepsine.

Il permet d'expliquer les succès thérapeutiques obtenus dans quelques cas, notamment par GUTZEIT, en prescrivant dans la maladie de BIERMER, la pepsine en solution chlorhydrique.

LEINER a, d'autre part, recherché la présence du principe de CASTLE dans l'urine. CASTELLO et WACKERLIN ont montré que l'urine des sujets sains contient une substance capable d'améliorer l'anémie pernicieuse, que cette substance fait défaut chez les malades atteints de maladie de BIERMER et qu'elle réapparaît après l'hépatothérapie. LEINER a obtenu par injection d'urine de sujets sains ou ayant une anémie simple une réaction des réticulocytes positive. Par contre, dans la maladie de BIERMER, elle est négative et devient positive au cours de l'hépatothérapie.

SINGER et WECHSLER ont confirmé ces faits et montré que la substance active résiste à l'ébullition. Elle se rapprocherait du facteur pernicieux hépatique. Ils ont constaté au cours de l'hépatothérapie que dans l'anémie pernicieuse, la crise réticulocytaire déclenchée par l'urine réapparaît rapidement, tandis que le suc gastrique continue à donner une R R R négative.

En pratique, il est souvent difficile de se procurer du suc gastrique. La méthode de LEINER est au contraire extrêmement commode. Elle ne peut être utilisée que chez les malades n'ayant pas été traités par le foie de veau.

L'intérêt qui s'attache à ces faits nous a incité à en reprendre l'étude.

Nous avons utilisé des rats blancs de 150 à 200 grammes, soumis à un régime comprenant du pain, de la viande et de la salade.

Nous n'avons retenu que les animaux ayant un pourcentage de réticulocytes bas et nous avons vérifié par des examens en série pratiqués tous les 3 jours, la stabilité relative du taux initial. Les animaux instables ont été éliminés.

Nous avons examiné 16 sucs gastriques provenant de sujets sains ou ne présentant aucune modification sanguine. Ces sucs recueillis après histamine ont été conservés à la glacière. Nous inspirant du travail de GREENSPON, nous avons modifié récemment notre technique de tubage afin d'éviter toute action de la pepsine : le suc gastrique est recueilli dans des récipients à 0° et neutralisé immédiatement.

Dans chaque cas, nous avons utilisé 5 rats :
deux témoins;

un rat recevant une injection de 3 cm³ de suc gastrique;

un rat recevant 5 cm³ le 1^{er} jour et 3 cm³ le second jour;

un rat recevant 3 cm³ de suc chauffé.

Les injections sont faites sous la peau, après adjonction de quelques gouttes de trypanavine et séjour à la glacière pour s'assurer de la stérilité.

Voici un exemple de réaction type :

Suc gastrique du cas 3, sujet atteint de dyspepsie hyperchlorhydrique :

Jours :	— 6	— 3	Injection	+2	+4	+6	Interprétation
Rat n° 15	19	21	0	19	22	20	
Témoin							
Rat n° 17	23	22	0	19	21	23	
Témoin	17	18	3 cm ³	22	27	23	+ (+ 10 ‰)
Rat n° 9	19	17	5 + 3	23	34	29	+ + (+ 17 ‰)
Rat n° 18	21	20	3 cm ³	22	23	24	— (+ 4 ‰)
Rat n° 7			chauffé				

(les augmentations des réticulocytes sont par convention comptées sur le chiffre le plus bas constaté avant l'injection).

Le cas 11, néoplasme gastrique, sans anémie, avec HCl libre = 0,1, a donné une réaction très nette; pour 8 cm³ de liquide réticulocytose de 54 ‰ le 4^e jour, le liquide chauffé, 3 cm³, donnait une légère augmentation, 8 ‰ sur le taux initial.

Dans la moyenne de nos 16 cas, les injections de 3 cm³ non chauffé ont donné une augmentation sur le taux initial de 11 ‰, les injections de 8 cm³ en 2 fois (+ 16 ‰), les injections de 3 cm³ chauffé + 4 ‰; les variations des témoins furent de l'ordre de 3,5 ‰.

Dans 2 cas ne figurant pas dans cette statistique, la réaction fut impossible à interpréter, les témoins ayant présenté des variations élevées.

Nous avons examiné 5 liquides gastriques de maladie de Biermer, identifiées par ponction sternale et hématologiquement, 2 d'entre elles en pleine période de traitement par le foie.

Dans les 5 cas, il y avait achlorhydrie, les quantités de liquide étaient faibles dans 2 cas, nous n'avons pu faire de contre-épreuve avec le liquide gastrique chauffé et nous avons dû nous borner à 1 seule injection de 8 cm³.

Le cas 1 (Mme T., Service du Pr CARNOT), ne présente que des variations analogues aux témoins.

Le cas 2 (Mme Cail., Service du Pr CARNOT) eut une réaction analogue.

Le cas 3 (Croz., Service du Dr Moreau) présente une légère augmentation des réticulocytes, aussi bien pour le liquide chauffé que pour le suc non modifié.

Le cas 4 (Roch., service du Dr MOREAU) eut une réaction entièrement négative.

Le cas 5 (R., service du Dr MOREAU) présenta paradoxalement une légère poussée de réticulocytose avec le liquide chauffé.

Réactions dans la maladie de BIERMER (8 cm³) :

Jours :	— 6	— 3	+ 2	+ 4	+ 6	Interprétation
Cas 1	22	20	23	24	22	— (+ 4 ‰)
Cas 2	23	22	21	24	19	— (+ 2 ‰)
Cas 3	19	21	23	27	24	— (+ 8 ‰ mais liquide chauffé + 7 ‰)
Cas 4	18	19	21	22	19	— (+ 4 ‰)
Cas 5	23	25	23	24	21	— (+ 1 ‰)

Nous avons également examiné le suc gastrique de 2 anémies graves, le suc gastrique détermina des réactions typiques.

Les résultats que nous avons obtenus confirment ceux de SINGER. Cette réaction d'un emploi très simple demande à être contrôlée sur un plus grand nombre de cas. Elle nous semble devoir être retenue pour l'étude des diverses achylies. Elle permettra de pénétrer plus intimement les rapports entre achylie et anémie.

Elle nous a permis de vérifier en outre l'inactivation du suc gastrique par le chauffage.

Dans un cas d'anémie pernicieuse n'ayant jamais été traité par le foie de veau, l'injection de 5 cm³ d'urine à un rat et de 10 cm³ à un autre rat ne détermina pas de réponse réticulocytaire.

II. — LE RÔLE INHIBITEUR DE LA PEPSINE.

L'inefficacité du suc gastrique par voie buccale, même à dose massive, constatée par CASTLE, semblait un fait bien établi.

GREENSPON (141) frappé par certains échecs de la gastrothérapie, est amené à suspecter *une action inhibitrice de la pepsine*.

Il la met en évidence par l'*expérience suivante* :

— 40 grammes d'extrait de muqueuse sont mis à incuber 12 heures à l'étuve avec 200 cm³ d'eau, 0 gr. 1 de pepsine, et la quantité d'acide chlorhydrique nécessaire pour rougir le papier du tournesol.

Cette préparation est donnée chaque jour à une anémie pernicieuse. Au bout de 10 jours, il n'y avait aucune réponse réticulocytaire.

Le même malade, soumis à la même dose d'extrait de muqueuse eut le 6^e jour une crise réticulocytaire de 29 %.

La pepsine a donc détruit le facteur antipernicieux par incubation à l'étuve une nuit en milieu acide.

Dans une autre série d'expériences, un séjour de 2 heures à l'étuve suffit à faire disparaître toute activité hématopoïétique.

Des extraits gastriques, débarrassés de leur pepsine par un procédé personnel, furent étudiés :

A la dose de 40 grammes par jour, ils se montrèrent très efficaces : (crise réticulocytaire de 42 % au 6^e jour chez une maladie de Biermer avec taux initial de G. R. : 1.200.000.

Incubé avec de la pepsine en milieu acide, cette préparation fut inefficace.

Incubé en milieu acide sans pepsine, elle détermina une crise réticulocytaire de 22 %.

Ces expériences montrent : *que l'acide chlorhydrique seul ne peut détruire l'activité hématopoïétique :*

que la pepsine a un pouvoir inhibiteur certain.

qu'il est possible de dépepsiner les extraits par traitement de la muqueuse fraîche par une solution chlorydrique faible (2 %) et précipitation par l'acétone. Le filtrat acétonique conserve l'activité hémopoïétique.

GREENSPON pensa que l'inactivité par voie buccale du suc gastrique et certains échecs de la technique de MORRIS étaient dus à la destruction du facteur antipernicieux par la pepsine :

Il recueille le suc gastrique de sujets sains après histamine dans des récipients maintenus à 0° et le neutralise au fur et à mesure afin d'empêcher toute action peptique.

Il administre à une anémie pernicieuse 250 cm³ de suc gastrique ainsi recueilli, 4 heures après le repas afin d'éliminer tout débris alimentaire pouvant contenir le facteur extrinsèque. Au 7^e jour du traitement, crise réticulocytaire de 14 %.

Ainsi se trouve établie l'action buccale du suc gastrique lorsque la pepsine n'a pu agir.

De même, il traite 2 maladies de BIERMER par *injection intramusculaire de suc gastrique*, préalablement débarrassé de pepsine par précipitation à l'acétone, puis concentré dans le vide à 37°. Le suc concentré est traité par l'alcool à 50° et le filtrat injecté aux malades.

— Le 1^{er} malade reçoit 5, 4 unités MORRIS, les hématies nucléées apparaissent le 3^e jour, la crise réticulocytaire atteint 24,5 %; l'augmentation des G. R. à la 3^e semaine dépasse 2 millions.

— Le second malade reçoit 5,4 unités : le 3^e jour : réticulocytose : 21 % avec hématies nucléées, le 22^e jour, le gain en hématies atteint 1.900.000.

Pour GREENPSON, le succès de la technique de CASTLE est dû à l'affinité de la pepsine pour la viande de bœuf. Il y a fixation de la pepsine sur la viande même en milieu neutre, la pepsine ne peut agir sur le facteur antipernicieux.

Cette fixation de la pepsine sur le muscle est mise en évidence de la manière suivante (MACLEOD).

— On plonge un morceau de viande dans du suc gastrique neutralisé, aucune action ne se produit.

— Le morceau de viande est lavé et plongé dans une solution acide, la digestion se produit alors.

L'action du suc gastrique recueilli selon la technique de GREENSPON a fait l'objet de travaux :

— *pour la voie buccale* : de HANES, HANDSEN-Prüss et EDWARD, qui ont traité 5 cas avec des doses totales variant de 1 l. 750 à 2 l. 370 en 7 à 9 jours. Il n'y eut aucune modification hématologique et la ponction sternale ne montra aucune modification médullaire;

de FITZ-HUGH et CRESKOFF : ces auteurs augmentent la rigueur des conditions expérimentales de GREENSPON. Ils recueillent le suc gastrique de sujets soumis à une diète de 12 h. et à un lavage d'estomac au bicarbonate préalable. Les malades récepteurs ne reçoivent le suc gastrique qu'après lavage d'estomac. Leurs résultats sont négatifs.

— *pour voie parentérale* : FITZ-HUGH et CRESKOFF n'ont que des résultats négatifs.

L'expérimentation porte sur un trop petit nombre de cas pour être concluante. Un fait est nettement établi par GREENSPON : *le rôle destructeur de la pepsine.*

CONCLUSION.

L'existence d'un facteur antipernicieux a été mise en évidence *dans le suc gastrique* par son emploi dans le traitement des anémies pernicieuses et chez l'animal notamment par l'étude de la crise réticulocytaire du rat blanc.

III. — LES EXTRAITS D'ESTOMAC

La méthode de CASTLE n'est pas de réalisation aisée; elle nécessite une grande quantité de suc gastrique pour chaque cure.

A) Certains auteurs ont rapporté quelques modifications à la technique primitive.

a) CASTLE, dans certains cas, remplace avec succès le suc gastrique par la *muqueuse fraîche* de porc (100 gr. par macération) et obtient des crises réticulocytaires typiques jusqu'à 22 %. HENNIG et KEILHACK remplacent la muqueuse fraîche par de petites doses (5 gr.) de poudre d'antré. KLEIN et WILKINSON remplacent le suc gastrique dans la macération de CASTLE par les poudres obtenues par précipitation du suc d'estomac pressé.

b) *l'activation des préparations hépatiques par le suc gastrique ou la muqueuse pylorique* a été étudiée par WALDEN et CLOVES, FOUTS et ZERFAS (116), REIMANN, FLOOD et WEST, Mlle DEJUST DEFIOL, MEYER, RICHTER et LÉGÈRE. Les préparations ainsi obtenues sont plus efficaces pour des doses petites et facilement tolérées.

Cette activation est diversement interprétée :

— autolyse simple du foie (les extraits de foie autolysés sont très actifs, du moins pour certains auteurs);

— libération par le suc gastrique du facteur antipernicieux hépatique qui se trouverait dans le foie sous 2 formes : libre et fixé.

— action du facteur intrinsèque gastrique sur un facteur extrinsèque hépatique.

B) Les difficultés d'application à la méthode de CASTLE ont donné naissance à *l'opothérapie gastrique*.

Elle a été préconisée par SHARP et par STURGIS et ISAAC dès 1929 et a été l'objet de nombreux travaux.

Son efficacité est bien établie. Dès 1930, elle est employée par LESCKHE, BERTRAM, ALLERTON, RENSHAW, HITZENBERGER, ROSENOW, et surtout par CONNER, BROWNER et SIMPSON, DULCIN et BOUDARENKO; en France : par ACHARD et LAMBIN et LEMAIRE.

Depuis, un très grand nombre de cas de maladie de BIERMER ont été traités avec succès : GODELL (2), GUTZEIT (6 cas favorables sur 7), PREEZ et ses collaborateurs, HOLBOLL, WINGE, VLADOS (50 cas), HENNIG, BETHEL et GOLDHAMMER (43 cas) et surtout par WILKINSON et MEULENGRACHT.

En France, l'opothérapie gastrique fut l'objet de communications d'ACHARD, AUBERTIN, ETIENNE, LAMBIN et LEMAIRE, LOEPER, LEVENT, OLMER, VÉRAIN et LOUYOT, SABBRAZES, BENHAMOU, FLANDIN, MARCHAL, AZERAD, RAVINA.

A ces nombreuses observations, il peut sembler superflu d'en ajouter de nouvelles. Nous citerons cependant 2 des observations que nous avons recueillies dans le service de notre maître, le Professeur CARNOT. Elles montrent ce qu'on peut attendre du traitement gastrique dans la maladie de BIERMER.

OBSERVATION I

Mme Taill..., Salle Sainte Madeleine, N° 8. — Anémie pernicieuse typique reconnue en mai 1935 : anémie hyperchrome avec à la ponction sternale réaction médullaire de type embryonnaire mégalo-normoblastique.

Traitée à plusieurs reprises par l'hépatothérapie qui détermine des améliorations nettes, elle présente en octobre 1935, une rechute sévère.

A son entrée à l'hôpital, le 25 octobre 1935, l'état sanguin est le suivant :

G. R. 1.540.000; G. B. 2.640; Réticulocytes 7, 2.

Malgré des injections biquotidiennes d'extrait hépatique, la poussée de déglobulisation s'accroît.

Le 10 novembre 1935 : G. R. : 1.260.000; G. B. 5.600; Rét. : 13,5. On suspend la médication hépatique et on donne à la malade de la poudre de pylore (muqueuse) à la dose de 20 gr. par jour pendant 10 jours. Au 7° jour réticulocytose du 25 %.

Le 22 novembre, amélioration très nette clinique et hématologique : G. R. : 2.400.000; G. B. : 4.900; Rét. : 22 %.

Dans cete observation, un extrait de foie à doses massives n'a pas enrayé l'aggravation de la maladie. La poudre de muqueuse pylorique a déterminé une crise réticulocytaire typique avec augmentation du nombre des hématies.

OBSERVATION II

Mme Cail..., Salle Sainte Jeanne; anémie pernicieuse reconnue en novembre 1934. Présence de mégalocytes dans le sang. Valeur globulaire : 1,2. Ponction sternale : mégalo-blastose de type embryonnaire. Achylie : pas d'acide chlorhydrique libre à 3 examens :

La malade réagit bien au foie de veau. En mars 1936, la dose quotidienne de 150 grammes de foie de veau frais ne détermine plus d'augmentation des hématies.

Après un repas de 6 jours, une nouvelle numération montre 19 mars : G. R. : 3.400.000; G. B. 13.600; HGb 65 %; Réticulocytes : 6 %.

La malade reçoit pendant 4 jours 25 grammes de poudre deséchée de muqueuse de pylore.

Le 25 mars : G. R. : 3.995.000; G. B. : 11.600; HGb : 100 %; réticulocytes : 12 %.

Malgré le taux initial élevé, la crise réticulocytaire a été nette et un gain de 600.000 hématies obtenu.

Dans cette observation, malgré un traitement intensif par le foie de veau, le taux des hématies se maintenait au même niveau. L'extrait de pylore déclencha une nouvelle poussée pour de petites doses.

L'excellence de cette méthode est bien établie par la statistique de WILKINSON (222). Cet auteur a observé 62% cas d'anémie pernicieuse.

Sur ces 628 cas, 441 ont été traités par les préparations gastrique dont 108 cas avant 1931.

408 étaient en état satisfaisant en 1935;

15 avaient présenté des rechutes nécessitant un traitement par les extraits de foie injectables.

3 ont succombé aux progrès de la maladie;

14 à des complications.

Dans plusieurs cas, par un emploi prolongé, il obtint des polyglobulies (+ de 6 millions).

La dose à employer ne saurait être codifiée, certains auteurs conseillent 10 grammes par millions en moins de poudre d'estomac desséché. Ces doses sont insuffisantes dans les cas où l'anémie globulaire est peu intense. La dose active quotidienne nous a semblé l'équivalent de 100-150 gr. d'estomac frais.

Il est difficile de comparer l'action des extraits d'estomac à celle des extraits hépatiques. Certains auteurs les considèrent comme d'efficacité supérieure. En réalité, les extraits gastriques ont eux aussi leurs échecs et il faut savoir les substituer l'un à l'autre selon les réactions de chaque malade.

La valeur des diverses préparations ressort assez nettement de la comparaison des doses quotidiennes nécessaires pour obtenir une *crise réticulocytaire maximale* (MINOT et CASTLE).

PRÉPARATIONS	CORRESPONDANT EN ORGANES FRAIS	Poids ou vol. extraits	Voie	D'APRÈS
Foie	500 gr.		Orale	MINOT, MURPHY et STETSON.
Estomac desséché	250 gr.	30 gr.	—	BETHEL et GOLDHAMER.
Extrait de foie buvable ...	500 gr.	65 cm ³	—	PORTER, WILLIAMS, FORBES et IRVING.
Portion « G » (Foie) précipitée par alcool à 95°.	600 gr.	27 gr.	—	MINOT, COHN, MURPHY et LAWSON.
Portion « G » en Solution.	10 gr.	2 cm ³	Intra musculaire	STRAUSS, TAYLOR et CASTLE.
Solution concentrée « G » (produit commercial)	20 gr.	0 cm ³ 6	—	
Foie activé par l'estomac ..	20 gr.	4 gr. 5	Orale	REIMANN et FRITSCH.

Un certain nombre de propriétés du facteur antipernicieux ont été confirmées par l'étude des extraits :

— *La chaleur détruit le pouvoir hématopoïétique; aussi les extraits doivent être préparés à froid ou au-dessous de 40° (WILKINSON), de même l'autolyse (WILKINSON).*

— *Leur activité n'est pas fonction de leur teneur en pepsine.* Les extraits dépepsinisés préparés par HENNIG et BRUGSCH et par GREENSDON sont efficaces. D'autre part, l'activité hématopoïétique des extraits disparaît par l'action de la pepsine en milieu acide (GREENSPON) et de la trypsine (WILKINSON). Les extraits que nous avons employés sont d'autant plus actifs que leur pouvoir peptique est plus faible.

L'estomac frais employé par WILKINSON est actif.

Les extraits habituellement employés et d'efficacité reconnue sont de *préparation simple*.

poudre d'estomac desséché dans le vide à basse température;

— poudre délipidée et plus rarement déprotéinée partiellement.

Il existe également des *extraits aqueux* de muqueuse, débarrassés de leurs lipides et protéines, au moins partiellement, conservant leur activité.

Des extraits injectables ont été employés par GANSLEIN et par DONATI, MANGINELLI et TRAMONTI. MEYER, RICHTER et LIGÈRE ont employé un extrait injectable de muqueuse gastrique de cheval ($2\text{ cm}^3 5 = 27\text{ gr. }5$) qui détermina dans un cas d'anémie pernicieuse une réticulocytose modérée mais une élévation nette des hématies et de l'hémoglobine.

Dans l'estomac, la muqueuse seule est active.

De très nombreux travaux se sont proposés de préciser l'activité réciproque de la muqueuse et de la musculuse (HENNIG, STURGIS, WILKINSON, MEULENGRACHT).

Dans une première phase de résultats discordants, les divers auteurs accordaient à chacune des tuniques gas-

triques prise isolément un pouvoir égal ou nul; seuls, les extraits totaux auraient été efficaces. Le facteur intrinsèque contenu dans la muqueuse gastrique aurait agi sur le facteur extrinsèque contenu dans la musculature confirmant ainsi les vues de CASTLE.

En réalité, la muqueuse seule est active et la plupart des préparations actuellement usitées sont des extraits de muqueuse.

La muqueuse pylorique est très active, les autres parties de l'estomac ont une action discutable. Nous précisons ce point en étudiant *le problème du lieu de formation du facteur antipernicieux*.

Les tentatives d'isolement du facteur antipernicieux en partant des préparations gastriques ont été peu poussées.

L'analyse du mode de préparation des divers extraits montre que l'acétone, l'alcool à 80°, ne détruisent pas l'activité hématopoïétique.

KLIN et WILKINSON ont essayé d'obtenir des extraits concentrés. Ils ont opéré leurs recherches sur le suc obtenu en soumettant des estomacs de porc à une pression considérable (2 tonnes à 2 tonnes et demie par pouce carré).

Pour 1 kilogramme d'estomac total, on obtient de 560 à 670 cm³.

Pour 1 kg. de muqueuse, de 305 à 340 cm³.

Le liquide ainsi obtenu, très visqueux, rougeâtre, est conservé à la glacière. Il contient 1,6 à 2 % de protéines et a un pH voisin de 6,2.

1°) Par précipitation par adjonction de 5 volumes d'alcool à 92 % ils obtiennent *un précipité P 5* à raison de 30 à 36 grammes pour 1 litre de suc d'estomac total.

ce précipité a une grande activité peptique;

il a les réactions des protéines;

à la dose de 5 grammes, il a l'action hématopoïétique de 30 grammes d'estomac sec.

On obtient de même avec le suc de muqueuse un précipité *P 5 mucosa* très actif au point de vue peptique et hématopoïétique.

le filtrat obtenu après précipitation de P 5, est concentré;

ce produit B 5, administré à la dose de 5 grammes par jour équivalant à 500 gr. d'estomac est inactif sur la maladie de BIERMER.

2°) En ajoutant progressivement l'alcool au jus de presse, on obtient 2 précipités :

le 1^{er} recueilli pour une concentration en alcool de 40-50 %, P 5 A n'a aucune activité peptique, ni hématopoïétique;

le 2° obtenu pour une teneur en alcool de 80-90% P 5 B a même action peptique et hématopoïétique que P5.

3°) le produit P5 dissous dans une solution chlorhydrique est précipité par l'acétone, le produit ainsi obtenu est actif au point de vue peptique, inefficace dans le traitement des anémies.

4°) On précipite la pepsine d'une dilution chlorhydrique de P5. Le point iso-électrique de précipitation de la pepsine est mal précisé par les auteurs (de 2,3 à 3,8) pour KLEIN, il est en réalité 4,2. Il obtient ainsi un *précipité P 5 I* sans activité hématopoïétique qui est de la pepsine.

le filtrat amené au pH : 6,2 est traité par 4 volumes d'alcool à 92° à 0°, il se forme lentement un *précipité P 5 II actif dans les anémies*, d'activité peptique faible, ayant les réactions des protéines contenant des traces de cuivre et de fer.

De ces faits : WILKINSON et KLEIN (190) concluent à l'indépendance des activités peptique et hématopoïétique et estiment qu'il y a un parallélisme étroit entre l'activité hématopoïétique et les réactions des protéines, le facteur antipernicieux aurait pour support une protéine.

Dans une autre série de recherches, ils précipitent la pepsine du suc de muqueuse et obtiennent un *précipité J 1 (mucosa)* au pH 4,2 sans activité hématopoïétique, le filtrat est traité par 4 volumes d'alcool à 90°; il se forme un *précipité J 2 (mucosa)* d'activité peptique faible, mais efficace dans le traitement des anémies pernicieuses.

La chaleur détruit l'activité hématopoïétique de P 5, de P 5 I I, de J 2.

En faisant agir P 5, P 5 I I sur le muscle de bœuf à l'étuve et au pH 5,7, ils obtiennent des produits très actifs avec lesquels ils traitent plusieurs maladies de BIERMER. Ces produits résistent à 60° une demi-heure.

Partant de ces macérations, ils appliquent le procédé d'extraction du principe hépatique de COHN. Pour une teneur en alcool de 70°, il se forme un premier précipité. Le filtrat est précipité par 10 volumes d'alcool absolu. Il se forme un précipité soluble dans l'eau et injectable par voie intramusculaire. Ce produit aurait les mêmes caractéristiques que le principe hépatique : il ne précipite pas avec les protéines, n'en a pas les réactions, est soluble dans l'eau, dans l'alcool à 70, insoluble dans l'alcool à 95 %, thermostable.

WILKINSON et KLEIN estiment avoir réalisé la synthèse du facteur hépatique (191) et l'expriment par l'équation :

$$\text{hématopoïétine gastrique} + \text{viande de bœuf} = \text{facteur hépatique.}$$

En résumé, l'étude des extraits gastriques confirme entièrement les résultats de l'étude du suc gastrique.

IV. — LES RESECTIONS GASTRIQUES

Pour mettre en évidence le retentissement de l'estomac sur l'hématopoïèse, il était logique de recourir à l'extirpation de cet organe.

De très nombreux travaux ont été consacrés à cette étude : *tant en clinique humaine* où les progrès des techniques opératoires permettent des résections de plus en plus larges, que *sur les animaux de laboratoire*. Ils ont montré la fréquence des anémies hypochromes et la rareté de la régression du sang vers le type macrocytaire.

I. Les gastrectomies totales.

C'est surtout le travail de MORAWITZ qui a montré l'intérêt des « *anémies agastriques* » (1930) pour la discussion des hypothèses de CASTLE.

A. CHEZ L'HOMME : la résection totale est une opération exceptionnelle et meurtrière. FASIANI et CHIATELLINO (104) en 1934 sur 155 cas publiés ne comptent que 29 survies de plus de 18 mois.

Sur ces 29 cas, 12 ont présenté des anémies perniciosiformes. Ce pourcentage élevé (41 %), constitue un argument considérable à l'appui des faits exposés par CASTLE. Les cas sans anémie seraient ceux où l'exérèse n'a été que partielle, où l'existence d'îlots de muqueuse gastrique dans l'œsophage ou le grêle aurait permis une sécrétion de suppléance. La date d'apparition parfois tardive -- jusqu'à 8 ans -- de l'anémie était expliquée par l'existence de réserves de facteur antipernicieux dans le foie.

En réalité, la nature de l'anémie dans les 3 cas cités

par HURST et dans ceux signalés par VON BOROS, COHN et IVY, est assez mal établie. Seules, 6 observations parmi celles citées par FASIANI sont certainement *des anémies pernicieuses* (W. MAYO, MOYNIHAM, POOLE et FORSTER, DENNIG, LOBENHOFFER, UNGLEY); il faut y ajouter celles d HARTMAN (1921) citée par CASTLE, et de BREITENBACH.

Même parmi ces faits, un certain nombre prête à discussion : les résections étendues sont habituellement faites pour cancer, l'anémie peut donc être due à une métastase méconnue, en particulier osseuse.

Plus intéressantes sont les observations survenues après *des résections pour ulcus*. MERKLEN en cite 2 cas (DENNIG et BREITENBACH) survenus tardivement 9 à 6 ans après l'opération. Un aussi long délai n'exclut pas la possibilité de simple coïncidence.

Les Résections totales chez l'homme sont donc très souvent génératrices d'anémies graves. Le type hyperchrome mégaloocytaire est fréquent. La pathogénie de ces anémies peut relever d'autres causes. Leur fréquence permet cependant d'établir un rapport indéniable entre l'ablation de l'estomac et leur apparition.

B. CHEZ LES ANIMAUX : le retentissement sur le sang de la gastrectomie totale n'avait pas retenu l'attention des premiers expérimentateurs qui la réalisèrent : CARVALLO et PACHON, MONARI GROHE, FREMONT, DAGAW, FROUIN, CARREL, MEYER et LEVERRE, MANN. Elle a été réalisée chez divers animaux.

I. — *Chez le chien*, les anémies de résection ont été étudiées par IVY, GUTZEIT, ARON, MULLENIX, VLADOS, PETRI, DUCUING et FONTÈS.

En 1931, IVY, MORGAN et FARRÈL ont publié la première étude du sang des chiens gastrectomisés. Ils ont suivi 14 chiens ayant été opérés de 6 mois à 6 ans au préalable. 3 chiens ont subi une *gastrectomie totale vraie*, 2 sans anémie ultérieure, le 3^e avec anémie, mais il avait également subi une splénectomie.

Chez les 11 autres animaux, Ivy avait abouché l'œsophage au duodénum; l'estomac exclu était fistulisé à la paroi. Les animaux conservaient donc l'estomac tout en étant *privé de leur suc gastrique*.

Dans 6 cas, l'anémie apparut de 6 à 8 mois après l'intervention, 3 fois chez des mâles en apparence spontanément, 3 fois chez des femelles à l'occasion de la gestation. Cette anémie surtout hémoglobinique cédait au fer, à l'huile de foie de morue et dans certains cas, au foie.

GUTZEIT a pratiqué 7 gastrectomies totales avec survie; il observe de façon constante une anémie hypochrome d'aggravation progressive et sévère.

— ARON et BAUER chez 4 gastrectomisés, ont observé une anémie hypochrome d'apparition suraiguë, avec mort en quelques semaines.

— MULLENIX a obtenu de longues survies. Dans un cas, il y eut anémie spontanée; chez tous les animaux, la capacité de régénération de l'hémoglobine après saignées répétées est diminuée. Il se sert de tels animaux pour étudier l'action des extraits hépatiques.

— VLADOS, BAGDASAROV, DULCIN et BOUDARENKO ont réalisé 4 gastrectomies totales suivies d'anémies hypoplastiques graves, mortelles en 4 à 5 mois avant, en 4 mois des chutes d'hématies de 5.000.000, d'hémoglobine de 80 % et une disparition des réticulocytes. La moëlle était hypoplasique.

— PETRI, BOGGILD, OHLSEN, SOEBORG, BUSCH (272), sur 4 gastrectomies totales ont eu 3 survies de plus d'un an. Les animaux ont succombé dans la seconde année avec un gros amaigrissement et une anémie hypochrome. Contrairement à la remarque de VLADOS, les réticulocytes persistaient.

— DUCUING, MILETZKY et SOULA ont réalisé 9 gastrectomies totales. L'anémie hypochrome microcytaire est pour eux un *caractère constant* de l'animal gastrectomisé. 4 chiens succombèrent d'anémie. 3 chiennes présentèrent des poussées de déglobulisation à l'occasion de gestations. Pour ces auteurs, il y aurait toujours un état d'anémie

latent capable de s'extérioriser brutalement sous l'influence de causes minimes. L'opothérapie gastrosplénique agirait mieux sur la formation des hématies que sur la régénération hémoglobinique.

— KELLOG, METTIER et PURVIANCE constatent des anémies hypochromes.

— FONTÈS, KUNLIN et THIVOLLE (114 et 115) maintiennent en vie 2 chiens gastrectomisés (11 et 14 mois). Ils observent 3 périodes :

a) Chute du poids, des hématies et de l'hémoglobine aussitôt après l'opération;

b) reprise rapide de ces éléments avec état stationnaire pendant 6 mois;

c) chute de poids et anémie hypochrome.

L'absorption du fer est très défectueuse chez ces animaux, la plus grande partie du fer ingéré se trouve dans les fèces.

II. — CHEZ LE RAT : la gastrectomie totale a été réalisée par MAISON qui constate malgré l'administration de foie, une anémie hypochrome microcytaire intense. Ces résultats sont confirmés par YOUNG.

III. — CHEZ LE PORC : la gastrectomie totale a été réalisée par BENCE. Dans un premier travail (20) il signale des survies de 3 à 13 mois avec anémie microcytaire hypochrome. Les extraits préparés avec le foie de ces animaux n'a aucune action sur l'anémie pernicieuse. Ce fait est invoqué en faveur de l'origine gastrique du facteur antipernicieux hépatique. Depuis (22), BENCE a constaté que l'anémie des porcs gastrectomisés passait par 2 phases : *au début* anémie microcytaire hypochrome analogue à la chloranémie. *Au cours de la 2^e ou 3^e année* : progressivement, s'installe une anémie hyperchrome et mégaloblastique avec leucopénie, thrombopénie, ictère et augmentation de l'urobilinémie. A ces modifications hématologiques correspondent *des modifications de la moëlle osseuse* : dans les os longs, la moëlle rouge remplace la graisse : *hyperplasie très nette de type*

embryonnaire avec érythropoïèse intense de type macrocytaire. L'aspect du sang et de la moëlle est celui de la maladie de BIERMER.

La gastrectomie totale chez les divers animaux entraîne de façon à peu près constante une *anémie hypochrome, microcytaire*. Elle semble liée à un défaut d'absorption du fer comme l'ont confirmé FONTÉS et ses collaborateurs dans leurs expériences sur le chien gastrectomisé (114) après les travaux de METTIER et MINOT, de HEATH, de STRAUSS et CASTLE. L'absence de sécrétion chlorhydrique est seule à incriminer et aucun fait n'établit une action de l'estomac sur les globules.

Cependant 2 faits semblent indiquer la possibilité d'une telle action :

— la fréquence de l'anémie pernicieuse chez l'homme gastrectomisé malgré la difficulté d'interprétation de chaque cas.

— la reproduction par BENICE d'une anémie pernicieuse par gastrectomie chez le porc. Ce fait demande confirmation.

II. Les résections gastriques partielles.

montrent avec une fréquence très variable selon les auteurs, une anémie hypochrome.

A) CHEZ L'HOMME : l'anémie peut réaliser divers types :
— les *anémies pernicieuses* sont rarissimes. FASIANI et CHIATELLINO (104) en relevant 36 cas (DENNIG, VAUGHAN, GOLDHAM, ROWLANDS et SIMPSON, LARSEN, HOCHREIN, MORAWITZ, BORGBJOERG et LOTTRUP, SCHEIDEL, VLADOS) en 1934. Dans certains cas, les critères exigés pour porter le diagnostic de maladie de BIERMER ne sont pas rigoureux. D'autre part, la plupart de ces malades ont été opérés pour cancer. Il y a donc lieu de faire des réserves sur la nature de certaines de ces anémies et plus encore sur leur mécanisme.

La date d'apparition est très variable, de 2 à 25 ans.

Les partisans de l'origine gastrique de ces anémies par résection partielle invoquent :

- une gastrite étendue au reste de l'organe;
- une atteinte de l'intestin entraînant un défaut d'absorption du principe antipernicieux.
- une prédisposition constitutionnelle (MORAWITZ) qui expliquerait que certains sujets font une anémie de BIERMER, d'autres une anémie hypochrome pour la même intervention.

2°) DENECHAU et GAINARD ont signalé une *anémie hémorragique* apparue 2 ans après l'opération, s'accompagnant d'hémorragies multiples : anémie hyperchrome avec un temps de saignement de 8 heures et un temps de coagulation normal. Ce fait s'apparente aux anémies malignes intermédiaires de CHEVALLIER.

3°) MORAWITZ signale la possibilité d'*anémies aplasiques et hypoplastiques* (VLADOS).

4°) *Les anémies hypochromes microcytaires* sont les seules observées en pratique. Entrevues par HAYEM (chlorose tardive), elles ont été décrites par Knud FABER. Les travaux récents de CHEVALLIER (57), de MERKLEN, GOUNELLE (138), la thèse de CHAUDRE, ont précisé sa symptomatologie.

Sa fréquence est très diversement appréciée après les *interventions gastriques* :

Elles surviennent surtout dans les *achylies post-opératoires*. LERICHE, SENEQUE et MARX ont précisé les conditions physiologiques de cette achylie : résection du fondus ou résection de l'autre. Elle peut se voir cependant en dehors de l'achylie (DEDICHEN) et ne l'accompagne pas nécessairement.

D'après les statistiques combinées de MEULENGRACHT, WITTS, DAVIES, SCHULTEN, MORLEY et ROBERTS, GORDON TAYLOR, RIEDER, HARTFALL, DEDICHEN (72), FASIANO et CHIATELLINO, RODINO et GARCIA, MERKLEN, ISRAEL et FROEHLICH. Elle survient 273 fois sur 973 résections ou gastro-entéroanastomoses.

Elle est plus fréquente : chez la femme (21 fois sur 21 BILLROTH II pour FASIANI, HARTFALL, DEDICHEN).

Après 40 ans;

dans certaines opérations :

— très fréquente : dans BILLROTH II, 1 fois sur 2 pour MORLEY et ROBERTS, 22 fois sur 77 pour FASIANI.

Dans POLYA-REICHEL, 30 % de formes graves, 44 % de formes légères pour GORDON-TAYLOR; 50 % pour DEDICHEN;

— rare : dans BILLROTH I; 6 fois sur 89 pour FASIANI, 1 fois sur 21 pour MORLEY et ROBERTS.

— Exceptionnelle avec gastroentéroanastomoses, FASIANI sur 57 anastomoses ne l'a pas rencontrée. GORSE sur 6 cas, n'a constaté qu'une anémie existant au préalable.

Son intensité est très variable.

1°) *Bien souvent, elle est latente, c'est l'examen hématologique qui la met en évidence.*

Sur les 162 malades de RIEDER, 21 % avaient entre 75 et 80 % d'hémoglobine, 15 % entre 70 et 75, 24 % seulement une anémie nette.

MERKLEN, sur 28 opérés de LERICHE, constate une anémie très légère entre 4 et 4,5 millions chez 7 sujets, et chez 3 sujets un taux d'hématies entre 3 et 4 millions.

Chez les 22 malades ayant subi une résection type BILLROTH II ou REICHEL-POLYA examinés par FASIANI, le taux moyen de l'hémoglobine était 62 %, 6 cas seulement étaient au-dessous de 50 %.

2°) *Parfois les signes cliniques sont évidents et le degré d'anémie très prononcée. Cette éventualité est exceptionnelle. Elle ne doit pas certes, entrer en ligne de compte dans le choix de l'intervention chirurgicale.* FINSTERER, dans sa longue pratique de la gastrectomie n'a vu que 2 cas d'anémie sérieuse à distance; l'un d'entre eux était lié à une maladie d'OSLER-RENDU.

L'étude du sang des anciens opérés de l'estomac montre la fréquence d'une diminution de l'hémoglobine et d'un abaissement du taux des hématies. Le plus souvent l'anémie est latente. Elle n'est marquée que dans environ 10 %

des cas. Elle revêt alors le type hypochrome avec tendance à la diminution du diamètre moyen des hématies. Plus rarement, elle s'accompagne de troubles trophiques des ongles et d'une glossite, parfois même de signes neurologiques. Elle réagit habituellement mal aux extraits hépatiques, mais est curable par la médication martiale.

B) CHEZ L'ANIMAL : les résections partielles ont donné des résultats identiques.

Chez le chien :

1° PETRI et ses collaborateurs ont réséqué le *fundus* et obtenu une anémie banale modérée, curable par le fer (274).

VLADOS a pratiqué 16 résections du *fundus*. Il a observé une anémie « hyporégénérative » : baisse des globules rouges et de l'hémoglobine dont le taux peut s'abaisser de 40 %. En 2 à 3 mois 1/2, l'anémie guérit spontanément, la moëlle ne présente pas d'hypoplasie.

2° La résection du *pylore* pratiquée chez le chien par VLADOS montre une anémie légère, surtout pour les opérations du type BILLROTH II, toujours moins marquée que pour résection du *fundus*. La moëlle osseuse est normale.

3° Il a pratiqué deux résections *subtotales* qui entraînent des anémies sévères, la mort survint rapidement en 3 mois par pneumonie et invagination duodénale. La moëlle était normale.

4° D'autre part, il a essayé de réaliser l'*atrophie de la muqueuse* par des applications répétées de nitrate d'argent à 5 ou 10 % : le badigeonnage de la muqueuse du fond n'entraîne pas d'anémie, celui de la totalité de la muqueuse une anémie hypochrome. A l'autopsie : atrophie de la muqueuse avec hémorragies microscopiques, moëlle normale.

Personnellement, nous avons eu l'occasion d'examiner 2 chiens :

1°) une chienne de 4 ans ayant subi 2 ans au préalable.

une résection large du pylore type POLYA. Son sang était normal (G. R. 6.500.000. HGb : 95 %. G. B. 14.000).

2°) Chez un chien, nous avons pratiqué, en vue de l'étude du suc gastrique, un petit estomac de PAWLOW. Après 3 mois, le chien ne présentait pas de modifications sensibles.

Avant : G. R. 4.670.000, G. B. 9.300, HGb 65.

3 mois après : G. R. 4.900.000, G. B. 8.200, HGb 60.

III. — On a essayé de reproduire l'anémie macrocytaire par des RÉSECTIONS TRÈS ÉTENDUES, à la suite de l'hypothèse de MEULENGRACHT sur le rôle des glandes de Brunner dans l'hématopoïèse.

— SILBERSTEIN et HAUSWRITH (320) résèquent le pylore et le duodénum en entier. Sur 6 cas, ils réalisent une anémie hyperchrome rebelle au foie. Ultérieurement, ils publient 2 cas analogues (321).

— ARON et BAUER en réséquant le duodénum obtiennent chez le chien une *anémie hyperchrome* mais sans mégaloctyose d'évolution aiguë.

— PETRI, BOGGILD, OHLSEN, SØEBORG, BUSCH ont réalisé chez 6 chiens (273) une *amputation du pylore et d'une partie du duodénum* tout en conservant un segment du fondus. Dans les 6 cas, anémie hypochrome qui guérit spontanément dans 5 cas et se stabilisa dans le 6^e.

Chez 8 chiens (274), ils résèquent *l'estomac entier et le segment initial du duodénum*, réalisant une anémie hypochrome mortelle d'évolution rapide, les réticulocytes persistent jusqu'à la fin.

Chez 4 chiens (274), ils résèquent *le duodénum en entier et la moitié inférieure de l'estomac*; ils n'obtiennent que des anémies simples.

Chez deux chiens (275), ayant survécu assez longtemps après l'ablation de l'estomac et de la région des glandes de Brünner ils notèrent des « *lésions dégénératives de la substance grise de la moëlle épinière* ». Ce fait est à rapprocher des scléroses dégénératives de la moëlle cons-

tatées chez d'anciens gastrectomisés même sans anémie par SCHMIDT, VLADOS, MEULENGRACHT.

Après une intervention analogue, un chien survécut un an, présentant une anémie grave *hyperchrome*, avec leucopénie, hyperplasie de la moëlle osseuse, mais sans mégalo-cytose.

— BENCE (22) ,chez un porc de 3 mois, résèque 3 mètres d'iléon et de jéjunum; il y a augmentation du nombre des hématies et de l'hémoglobine sans modification du nombre des leucocytes. Il ne semble donc pas que l'intestin grêle, à part le duodénum, ait une action sur l'hématopoïèse.

Les extirpations totales de l'estomac associées à l'exérèse partielle du duodénum entraînent des anémies aiguës mortelles. Le caractère hyperchrome très rarement constaté, est considéré par certains auteurs comme banal dans les anémies graves. Il ne s'accompagne pas de mégalo-cytose sauf dans les expériences de BENCE.

La méthode des résections ne permet donc pas d'affirmer le rôle physiologique du facteur antipernicieux gastrique. Cet échec semble dû au fait que la production du facteur appartient à un territoire étendu du tube digestif, pratiquement inextirpable. C'est ce problème que nous allons étudier.

V. — LIEU DE FORMATION

Les différences de structure histologique entre les diverses portions de l'estomac permettent de supposer que le principe antipernicieux est sécrété par *un groupe électif de cellules ou de glandes*.

Trois ordres de faits peuvent servir à l'étude de cette localisation :

- les résections gastriques partielles;
- les extraits des divers segments de l'estomac;
- les lésions gastriques de l'anémie pernicieuse.

I. — Nous avons vu, dans *l'étude des anémies agasriques*, que les résections partielles n'entraînaient que des anémies légères, transitoires et cela de façon très inconsistante.

Rappelons que dans 2 cas, nous n'avons pu obtenir de modifications hématologiques nettes ni par l'exclusion du fondus en réalisant un petit estomac de PAWLOW, ni par résection étendue de l'antrum, type Polia.

Les résections partielles ne permettent donc pas de conclusions.

II. — Bien plus fructueuse a été l'étude *des extraits des diverses régions de l'estomac*.

En pratique, les *travaux de MEULENGRACHT* ont fixé les points principaux et ses conclusions sont généralement admises.

MEULENGRACHT, dans un premier travail (219) a repris l'étude histologique de l'estomac du porc. La répartition des glandes y est très particulière et risque d'induire en erreur. Les glandes pyloriques s'étendent à partir du duodénum formant un manchon de 6 à 7 cm. Les glandes du

fundus occupent le fond de l'estomac et restent à distance (4 cm.) de la petite courbure; les glandes du cardia occupent la grosse tubérosité. Dans la préparation des extraits, il faut se garder de prendre la petite courbure le long de laquelle s'étendent des glandes pyloriques jusqu'à l'orifice du cardia.

C'est sans doute pour avoir méconnu cette distribution très particulière que quelques résultats discordants avaient été publiés, avant les travaux de MEULENGRACHT, par HENNIG et STIEGER (162), GUTZEIT et HERMAN (150), qui obtinrent quelques résultats dans l'anémie pernicieuse avec des extraits de muqueuse du fondus.

1°) *L'activité de la poudre de pylore est considérable.*
A la dose de 10 grammes, 3 fois par jour pendant 2 à 3 semaines, elle détermina dans cinq cas d'anémie pernicieuse traités par MEULENGRACHT des augmentations d'hématies de l'ordre de 2.000.000, une élévation de l'hémoglobine de 30 % au bout d'un mois avec crise réticulocytaire atteignant un maximum de 22 à 27 % du 7^e au 11^e jour.

C'est avec une poudre de pylore desséché que nous avons traité les malades de nos observations I et II.

2°) *Les extraits de fondus sont par contre inefficaces.*
Donnés aux mêmes doses pendant le même laps de temps que les extraits pyloriques dans 6 cas d'anémie pernicieuse, ils ne déterminèrent aucune amélioration et, dans 3 cas, n'empêchèrent pas une aggravation hématologique. Dans 2 cas, cependant, une faible poussée réticulocytaire fut notée, n'excédant pas celles qu'on peut voir au cours des rémissions spontanées. Ces résultats ont été confirmés par HENNIG et BRUGSCH (163) qui eurent deux échecs; nous avons, nous-mêmes, traité une de nos malades en période de compensation avec un extrait de fondus, sans pouvoir la stabiliser.

Dans tous les cas qui n'avaient pas réagi, l'administration d'extrait pylorique ou hépatique détermina des améliorations notables.

3°) *Les extraits des glandes du cardia* semblent doués d'une action légère. MEULENGRACHT ne peut tirer de conclusions formelles des cas traités par le cardia en raison d'incidents intercurrents. Il insiste sur l'analogie histologique entre les glandes du pylore et les glandes du cardia (222), celles-ci siègent dans une zone peu étendue latéro-cardiaque et sont bien moins nombreuses qu'au niveau du pylore. C'est ce fait qui expliquerait sa moindre activité variant de la 1/2 à 1/5 à poids égal de celle du pylore.

Ainsi, les travaux de MEULENGRACHT montrent qu'au point de vue hémopoïétique, l'estomac se divise *en deux grandes zones* :

— *le fundus* qui sécrète l'acide chlorhydrique, le lab-ferment, la pepsine et est dépourvu de toute action sur la maladie de BIERMER;

— *le reste de l'estomac* où se forme le facteur de CASTLE.

Ces conclusions ont été généralement acceptées. Cependant, la mise en évidence du rôle inhibiteur de la pepsine sur le facteur antipernicieux par GREENSPOON, oblige à faire certaines réserves. Les extraits employés par MEULENGRACHT sont des poudres desséchées et délipoidées, mais non débarrassées de leur pepsine. Les extraits inactifs sont ceux dont le pouvoir peptique est le plus élevé, c'est ainsi que pour les extraits que nous avons employés, un gramme de muqueuse pylorique digère 75 fois son poids de fibrine, tandis qu'un gramme de muqueuse du fondus, préparation inactive, digère 400 fois son poids. Il est donc nécessaire de reprendre cette expérimentation avec les extraits dépepsinés.

Chez les *bovidés*, dont l'estomac est de structure plus complexe, le pouvoir hémato-poïétique est localisé à la caillette (WILLIAMS et VAN DER VEER, WEARN, REIMANN, BIEDERMANN et ZWILLINGER (290).

Contrairement à l'opinion de WILKINSON, le facteur antipernicieux existe dans les estomac d'herbivores aussi bien que dans ceux des omnivores.

4°) D'autre part, *le pouvoir antipernicieux n'est pas limité à l'estomac.*

Les extraits duodénaux sont actifs, SHARP, MAC KEAN et VAN DER HEIDE (316) obtinrent une crise réticulocytaire de 25 % et une augmentation des hématies avec ces extraits dans une maladie de BIERMER, GUNTZEIT, MEULENGRACHT (dans 4 cas), UNTO-USTILA ont signalé des guérisons par les extraits de duodénum, et KUHNAU par un mélange de suc duodénal et de dextrine.

Des résultats négatifs ont été signalés par HENNIG et BRUGSCH et UNTO USTILA.

Les extraits d'intestin grêle (GUTZEIT, GROSETTI) *d'ileon de porc* (2 cas de UNTO-USTILA) auraient une action comparable, mais plus faible et moins constante que les extraits pyloriques. EROS et KUNOV ont constaté l'action de l'intestin de poulet sur l'anémie des Rats splénectomisés et atteints d'anémie à Bartonella, ainsi qu'en clinique humaine. SCHEMENSKY soutient sans grandes preuves que la poudre de colon a une action lente et faible antipernicieuse.

Pour MEULENGRACHT, *l'action antianémique des extraits intestinaux est liée à la présence des glandes de Brunner*. L'analogie des cellules des glandes pyloriques et de Brünner est si étroite qu'on peut les considérer comme faisant partie d'un même système glandulaire chargé d'élaborer le facteur antipernicieux : c'est L'ORGANE GLANDULAIRE PYLORIQUE DE MEULENGRACHT (223). Chez le porc, il comprend les glandes pyloriques, les glandes cardiaques et les glandes de Brünner, chez cet animal on retrouve des îlots de glandes de Brünner jusqu'à 3 mètres du duodénum sur l'intestin grêle, c'est ce qui expliquerait de leurs extraits l'efficacité.

Le système producteur du principe antianémique déborde largement l'estomac, on conçoit dans ce cas l'impossibilité d'étudier sa carence par simple gastrectomie et même par gastro-duodénectomie.

III. — *L'étude des lésions anatomiques par l'histologie et la gastroscopie au cours de la maladie de BIERMER* ne fournit guère d'arguments pour déterminer le lieu de production du facteur antipernicieux.

Dans tous les cas où cette recherche a été effectuée, soit par la méthode de CASTLE, soit par le test de SINGER, le principe antipernicieux n'a pu être décelé. Il était donc logique de rechercher si l'atrophie gastrique prédominait sur un type glandulaire.

A. — *Sur les pièces d'autopsie*, l'atrophie est diffuse, la muqueuse pâle, amincie, laisse voir les arborisations vasculaires. Elle est lisse et a perdu son velouté habituel. *Histologiquement*, la muqueuse est atrophiée, les tubes glandulaires ont disparu, il persiste quelques culs-de-sac. Dans certains cas, on note une infiltration lymphocytaire. Ces lésions n'ont rien de caractéristique. Très voisines sont les lésions constatées par notre maître, le Professeur agrégé BOULIN, et ses collaborateurs MOUTIER et LEHMAN, dans un cas d'anémie maligne intermédiaire, dont la pathogénie reste obscure.

B. — *La gastroscopie*, depuis le travail initial de SCHINDLER, a fait l'objet de nombreux travaux, notamment de CHEVALLIER et MOUTIER et de la thèse de leur élève LEHMAN. Les aspects observés sont de deux types ordinairement associés :

— *l'atrophie diffuse*,

— *l'atrophie en aires*. Ces aires prédominent sur les faces, surtout sur le pilier antérieur. On ne les a pas noté sur l'antra et exceptionnellement sur la petite courbure. Elles peuvent disparaître dans certains cas par le traitement hépatique, comme l'ont noté CHEVALLIER et LEHMAN, ainsi que JONES, BÉNÉDICT et HAMPTON.

Ces aspects d'ailleurs ne sont pas spécifiques et peuvent se voir dans le syndrome de FABER comme le montre l'observation N° 9 de la thèse de LEHMAN.

C. — EROS et KUNOS remarquent dans la maladie de

BIERMER, l'atrophie du système argentaffine gastro-intestinal; d'autre part, ils constatent que le pouvoir antipernicieux appartient aux organes ayant un système argentaffine analogue et que les extraits d'intestin de poule à l'état de jeûne où il est très apparent, sont actifs. Ils se croient autorisés à faire du système argentaffine le substratum du pouvoir antipernicieux.

D. — MORRISSON, GARDNER et REEVES, se basant sur l'élimination gastrique du rouge neutre étudiée par le Professeur CARNOT et GAEHLINGER, estiment que cette épreuve permet de distinguer les fausses achylies où le colorant est éliminé, des achylies type BIERMER. Ce colorant étant éliminé par les cellules adélomorphes, ils estiment que ce sont elles qui élaborent le principe antipernicieux.

Ces 2 dernières localisations ne sont que des hypothèses.

Le lieu de formation du facteur antipernicieux précisé grâce à l'action thérapeutique des extraits semble comprendre les glandes pyloriques, les glandes de Brünner et les glandes du cardia.

VI. — FAITS ANATOMO-CLINIQUES

Un certain nombre de faits anatomo-cliniques ont été invoqués en faveur d'une fonction hématopoïétique de l'estomac. Notre but n'est pas de reprendre la discussion des théories pathogéniques mais d'exposer aussi objectivement que possible les faits qui ont servi de bases à ces théories.

Certains auteurs ont avancé que, — non seulement il existait un type nettement individualisé *d'hyposécrétion ou de carence* du facteur antipernicieux : l'anémie pernicieuse — mais qu'on pouvait entrevoir un véritable *syndrome d'hyperfonctionnement* représenté par certaines formes de polyglobulies.

Nous nous proposons *d'exposer ces faits, sans préjuger de leur mécanisme.*

**

I. La maladie de Biermer.

L'achylie est un symptôme de premier plan dans la maladie de BIERMER. Le pourcentage de 98 % donné par NAÉGELI, est confirmé par les constatations récentes de HURST, de FABER, de MEULENGRACHT, de WILKINSON (625 achylies sur 628 anémies pernicieuses), de HADEN (152 achylies sur 152, BIERMER).

1°) *L'achlorhydrie* est en général absolue :

Dans certains cas, il persiste une très petite dose d'acide libre, mais le pourcentage de 19 % donné par FRIEDENWALD semble très exagéré.

Dans de très rares observations, on a constaté une

chlorhydrie normale malgré le caractère hyperchrome et mégaloblastique de l'anémie. HURST en cite 3 cas personnels et estime leur nombre à une dizaine (BLOCH, SHAW, SEYDERHEIM, OPITZ, MAC PEAK et NEIGHBORS, VARADI).

D'autre part, dans certains cas traités par le foie ou l'estomac, la chlorhydrie réapparaît ainsi que la pepsine (CHEVALLIER, DAVIDSON, FABER) et peut même persister après la cessation du traitement.

Il est tout à fait exceptionnel que la guérison hémato-logique soit définitive comme dans les cas de SHAW et de FABER et l'anémie reprend son évolution malgré la persistance de la chlorhydrie.

2°) *L'apepsie est habituellement totale.*

3°) Dans l'histoire de l'anémie pernicieuse, *l'achylie est assez souvent le symptôme initial.*

KNUD FABER a insisté sur ces faits, elle survient des mois et parfois des années avant l'anémie. Dès ce stade, peut exister un certain degré de mégalocytose et de réaction embryonnaire de la moelle osseuse que permettrait de reconnaître la ponction sternale.

4°) *L'achylie est fréquente chez les consanguins* des malades atteints d'anémie pernicieuse. MEL note chez certains membres d'une même famille une anémie pernicieuse, chez les autres, une achylie. CONNER étudie la sécrétion gastrique de 154 consanguins de 109 anémies pernicieuses, il retrouve l'achylie avec une plus grande fréquence que chez les parents des autres types d'anémie (62). Dans sa leçon sur les Maladies digestives familiales (37) le Professeur CARNOT rapporte des observations particulièrement démonstratives de HURST, de LIEPERT, de DORST et de MARTINEZ où les membres d'une même famille présentaient qui une maladie de BIERMER, qui une achylie avec dégénération de la moelle, qui une diarrhée chronique.

C'est sur ces faits qu'étaient basées *les théories gastriques de l'anémie pernicieuse*. Elles se heurtaient à deux

ordres d'objections. La rareté des anémies chez les achyliques, leur caractère habituellement banal.

1°) *L'achylie ne s'accompagne d'anémie pernicieuse que dans un petit nombre de cas.*

Les statistiques les plus favorables notaient 22 anémies pernicieuses sur 201 achylies non cancéreuses (FABER, Congrès International de Londres, 1913); elle s'observerait donc dans 10 % des cas.

En réalité, les travaux récents ont montré l'extrême fréquence des achylies. Sa constatation est presque banale vers 60 ans (25 % chez l'homme, 28 à 30 % chez la femme). Cette fréquence s'oppose à la rareté de la maladie de BIERMER. Il convient de remarquer avec le Professeur CARNOT (37) qu'il existe une prédisposition raciale à l'achylie. Ce fait explique les pourcentages élevés des auteurs anglo-saxons.

2°) *L'anémie des achyliques n'a d'ailleurs que rarement le caractère pernicieux.* Habituellement, c'est une anémie banale. Même dans la statistique de FABER, sur 69 anémies achyliques, 37 sont des chloranémies. Pour BORGBJAERJ et LOTTRUP qui ont constaté 41 anémies sur 134 cas d'achylie, la valeur globulaire n'était supérieure à l'unité que dans de rares cas; sur 68 cas, CHEVALLIER et GORSE note 12 anémies légères, 2 sévères et 2 cas de polyglobulie légère (autour de 6.000.000 d'hématies).

A la suite des travaux de KNUD FABER, les auteurs anglo-saxons ont insisté sur la fréquence de l'achylie dans un type d'anémie hypochrome essentielle, spécial à la femme. Ces faits, entrevus par HAYEM, ont été décrits en France par CHEVALLIER (57), MERKLEN et WOLFF, GOUNELLE et CHAUDRE sous le nom d'« *anémie hypochrome essentielle achylique* ».

a) *L'achylie est rarement absolue;*

b) *L'achlorhydrie* est le caractère le plus constant. Elle est totale chez 19 malades de MILLS sur 21, dans 70 % des cas de WITTS, MEULENGRACHT, DAVIES. Dans certains cas existe de l'acide chlorhydrique combiné et plus rarement un peu d'acide libre.

c) *l'apepsie* est plus exceptionnelle. DAVIES constate la présence de pepsine 19 fois sur 25.

d) là encore, l'achylie est souvent notée chez *les con-sanguins*. Dans une même famille, on peut noter plusieurs cas d'achylie ou des cas de coexistence avec la maladie de BIERMER (PATEK : 2 Biermers, 2 anémies hypochromes; GRAM, 3 anémies pernicieuses et 1 anémie hypochrome qui évolue 10 ans après vers la maladie de Biermer, GILBERT et WEIL, SINKLER et ESCHNER, BARLET, SCHLUTEN, DEBENETTI et CURRADO, FABER, ont signalé des faits analogues).

Enfin, chez un même sujet, il peut y avoir *précession* de l'anémie hypochrome sur la maladie de Biermer (HESS-THAYSEN, OLIVE, LENHARTZ, VINO-GRADOV, DAMESHECK, NAE-GELI, VLADOS), ou *alternance* (WITTS) ou même *association* (WITTS, DAVIES).

Tels sont les faits.

Le problème des achylies a été entièrement renouvelé par la recherche du facteur intrinsèque de CASTLE dans le suc gastrique.

a) *L'existence d'HCl libre* dans le suc gastrique de rares cas de maladie de BIERMER ou sa réapparition par le traitement, n'est pas un argument à retenir contre la théorie gastrique.

En effet, il semble établi que le facteur antipernicieux est sécrété par la région pylorique. L'acide chlorhydrique sécrété par le fondus peut persister si l'atteinte de la muqueuse est moins marquée sur le fundus que sur le pylore.

b) *La notion d'insuffisance fonctionnelle gastrique dissociée est bien établie.*

1°) HAYEM avait déjà montré qu'il n'y a pas nécessairement parallélisme entre les fonctions chlorhydrique et peptique. Dans l'anémie hypochrome essentielle DAVIES a établi la rareté de l'apepsie par rapport à *l'achlorhydrie*. MULLIUS et FLOOD étudiant les variations de la pepsine dans les maladies, montrent qu'il existe de fréquentes dissociations entre l'activité peptique et chlorhydrique. HEL-

MER, ZERFAS et FUNTS ont également insisté sur ces faits.

2°) *Cette notion de dissociation entre les éléments du suc gastrique se retrouve également pour le facteur antipernicieux :*

Ce facteur a été recherché par 2 techniques différentes :

a) *la technique initiale de CASTLE* consiste à préparer avec le suc gastrique du sujet à étudier une macération avec la viande de bœuf, et en a observer l'effet sur un malade atteint d'anémie pernicieuse. Cette technique est difficilement réalisable car elle nécessite une grande quantité de suc gastrique exigeant des tubages répétés chez ces malades à sécrétion déficiente. Cette méthode a également été utilisée par REIMANN.

b) *le test de la crise réticulocytaire du rat-blanc* proposée par SINGER, est au contraire d'un emploi commode. Nous avons exposé, en étudiant l'action du suc gastrique sur les animaux sa technique et montré sa valeur.

1°) *L'étude des sucs d'anémie pernicieuse montre l'absence de tout pouvoir hématopoïétique.*

CASTLE (331) déclare que « le suc gastrique de tous les sujets atteints d'anémie d'Addison-Biermer, que nous avons examiné a montré l'impossibilité d'effectuer une interaction sur la viande de bœuf développant un pouvoir antipernicieux ».

SINGER, dans 41 cas de maladie de BIERMER, n'a pu mettre en évidence de crise réticulocytaire nette.

Ces faits ont été confirmés par WOLFF, KAMERLING, RAUCHENBERGER.

Le facteur antipernicieux qui fait défaut au moment des rechutes peut réapparaître pendant les rémissions, le fait a été signalé dans 1 cas par CASTLE et dans un autre cas par WOLFF.

Personnellement, nous avons étudié l'action du suc gastrique de 5 cas de maladie de BIERMER sur la réticulocytose du rat blanc, nous n'avons eu que des cas négatifs (tableau, page 40).

Ces faits n'ont guère été contestés, cependant dans

1 cas, BARNETT aurait eu une réponse hématologique, très vive chez une maladie de BIERMER avec une macération de viande dans le suc gastrique d'une anémie de BIERMER. KAMERLING, PASCHKIS, PLEISCHHACKER et SCHLESINGER, ont eu quelques cas de réponses positives au cours d'anémies hyperchromes, mais en l'absence d'observations détaillées et de ponctions sternales, on peut se demander si, comme dans l'observation de HIRTZENBERGER et ZDANSKY il ne s'agissait pas en réalité d'anémies secondaires du type pernicieux.

Quant aux expériences de GOLDHAMER (130) qui obtint des crises réticulocytaires sans augmentation du taux des hématies, dans la maladie de BIERMER, en la traitant par du suc gastrique, provenant de plusieurs autres anémies pernicieuses, elles ne sont pas très concluantes et n'ont pu être reproduites par FITZ-HUGH et CRESKOFF. Rappelons que pour ISAACS et GOLDHAMER, dans l'anémie pernicieuse, il y insuffisance de sécrétion du facteur de CASTLE. Il y aurait parallélisme entre la quantité de suc sécrétée en 1 heure et le taux des hématies.

2^o) *Dans les autres variétés d'achylie, le liquide gastrique contient le principe antianémique.*

Il a été décelé dans les achylies sans anémie et dans tous les cas d'anémie hypochrome achylique examinés par CASTLE, HEATH et STRAUSS, par SEIGER, par CORELLI.

Dans un cas d'anémie au cours d'une hernie gastrique transdiaphragmatique, publié par notre maître le Dr MARQUÉZY et TAVENEC à la Société de Pédiatrie, la crise réticulocytaire a été nette.

Dans un cas d'anémie grave, hypochrome, ne réagissant ni au foie de veau, ni aux préparations gastriques que nous avons suivi dans le service du Dr Ag. MOREAU, nous avons obtenu de même une crise réticulocytaire typique.

Il existe donc une différence essentielle entre l'anémie de BIERMER et l'anémie hypochrome achylique où le facteur antipernicieux est toujours mis en évidence dans le suc gastrique.

Malgré l'hypochlorhydrie ou même l'anacidité totale, le principe de CASTLE peut être sécrété.

Ce principe peut faire défaut dans un liquide à chlorhydrie normale. CASTLE en a apporté la preuve par l'étude du suc gastrique d'un cas d'anémie pernicieuse à chlorhydrie conservée. Il n'obtint aucune réponse (47).

Ainsi se trouve établie *la notion de la dissociation chlorhydro-hématopoïétique*. Déjà l'expérimentation avait montré l'absence de relation entre ces 2 faits. La physiopathologie vient la confirmer.

Cette notion *d'indépendance fonctionnelle des sécrétions gastriques* apporte un peu de clarté au problème confus des relations entre l'achylie et les anémies.

La recherche du principe de CASTLE permet donc d'opposer, malgré des analogies cliniques telles qu'aucun symptôme ne leur est particulier, l'anémie hypochrome essentielle et la maladie de BIERMER.

Cette opposition se retrouve sur le plan thérapeutique.

— Dans l'anémie pernicieuse, le traitement par le foie ou l'estomac déclanche « une pluie de réticulocytes ». Cette réponse est si spécifique que BENHAMOU la considère comme un des critères les plus sûrs du diagnostic.

— Dans l'anémie achylique essentielle, ni l'opothérapie gastrique et hépatique, ni la macération de CASTLE (BEEBE et WINTROBE) n'ont d'efficacité. Cet échec contraste avec le résultat remarquable de la médication martiale.

*
**

II. Les anémies pernicieuses secondaires.

A) AU COURS DES INFECTIONS CHRONIQUES.

Nous n'insisterons pas sur ces faits bien connus.

Rappelons que dans bien des cas, il y a indépendance absolue entre l'évolution de l'anémie et celle de la maladie à laquelle elle est attribuée.

A propos de la *Tuberculose pulmonaire*, CAIN, CATTAN et BENSAUDE, P. E. WEIL, BENHAMOU en ont apporté des observations démonstratives.

Il en est de même dans certaines anémies de BIERMER « camouflées » (BENHAMOU) au cours d'affections viscérales.

Ces faits s'expliquent par de simples coïncidences et restreignent dans une très large part, les anémies pernicieuses véritablement secondaires.

B) L'ANÉMIE PERNICIEUSE DU CANCER GASTRIQUE a suscité de nombreuses hypothèses.

Depuis les travaux de HAYEM, de MÉNÉTRIER et AUBERTIN, de PARMENTIER et CHABROL, de MARCORELLES, on en distingue 2 variétés :

1°) *Les anémies liées à une métastase osseuse.* Celles-ci sont parfois extrêmement latentes et peuvent être des découvertes purement histologiques; notre maître le Professeur agrégé BÉNARD en a rapporté un exemple typique dans la thèse de FLEYS où l'examen systématique d'un fragment de moelle d'apparence normale montra une métastase.

2°) *Les anémies sans métastase osseuse.*

De l'examen des observations publiées, il ne semble pas qu'il y ait un lien entre le siège ou le type de la tumeur et l'anémie pernicieuse. Même dans ces cas, une prédisposition familiale apparaît nettement comme dans la famille observée par BOROVANSKA-FELKLOVA (4 achyliques, 3 anémies de BIERMER dont un cancer de l'estomac).

Les partisans de la théorie gastrique ont invoqué une gastrite atrophique ou un envahissement total de l'estomac, cependant dans la limite où les lésions sont diffuses et étendues, l'anémie n'est qu'exceptionnellement signalée. Pour Marcel LABBÉ et BALMUS, l'anémie est la conséquence de l'achylie.

3°) Les observations récemment multipliées de cancers gastriques survenant au cours de la maladie de BIER-

MER semblent indiquer qu'il s'agit dans bien des cas de coïncidence. P. E. WEIL et J. BERNARD font jouer un rôle à la gastrite biermérienne dans le développement du cancer.

4°) On pourrait objecter aux partisans de la théorie gastrogénétique que si certaines cellules de l'estomac étaient chargées de l'élaboration d'un facteur antipernicieux, il devrait exister des tumeurs adénomateuses de l'estomac avec syndrome d'hyperfonctionnement médullaire. Aucun fait de cet ordre n'a été signalé.

C) LES ANÉMIES PERNICIEUSES AU COURS DES TROUBLES INTESTINAUX présentent un intérêt particulier.

1°) *Les anémies de la SPRUE* ont fait l'objet de discussions récentes. Leur parenté avec l'anémie pernicieuse a été signalée par REED et WYCKOFF, et par STRAUSS.

Pour CASTLE, RHOADS, LAWSON et PAYNE, l'identité avec la maladie de BIERMER est telle qu'on ne peut les distinguer ni cliniquement, ni même hématologiquement (50). Dans les 2 cas, la moelle osseuse a même aspect (301) et pour FAIRLEY a une première phase de réaction mégalo-blastique de la moelle succède une hypoplasie.

L'étude du suc gastrique donne des résultats variables : la chlorhydrie est ordinairement basse rarement augmentée (REED), le facteur intrinsèque, conservé le plus souvent, peut faire défaut (CASTLE, TOWNSEND et HEATH).

La pathogénie de ces anémies reste obscure. SCOTT incrimine une atteinte parathyroïdienne dont témoignerait la diminution du calcium ionique, ce trouble n'a pas été retrouvé par CASTLE.

ASHFORD fait jouer un rôle à des surinfections. La plupart des auteurs insistent sur les carences alimentaires : déficience en vitamines A et B et en acides aminés (ELDER) en aliments riches en facteur extrinsèque (CASTLE).

L'action curatrice des levures de bière avait amené CASTLE à soutenir l'identité du facteur extrinsèque et de

la vitamine B₂. Nous avons montré qu'il n'y avait aucun rapport entre l'action hématopoïétique de ces préparations et leur teneur en vitamine.

CASTLE, MILLER et RHOADS estiment que l'anémie peut être due à 3 causes essentielles :

1° absence de facteur extrinsèque dans le régime;

2° absence de sécrétion du facteur intrinsèque;

3° absence d'absorption du facteur intrinsèque dans l'intestin, comme permet de le supposer l'action faible et inconstante des extraits hépatiques pris par voie orale contrastant avec leur efficacité parentérale.

Pour CASTLE, ces 2 derniers troubles seraient consécutifs au régime carencé. L'anémie serait la conséquence des troubles gastro-intestinaux entraînés par les fautes alimentaires

Cependant, il reconnaît que des régimes analogues peuvent entraîner des anémies normochromes ou hypochromes.

2° *Les anémies pernicieuses des sténoses intestinales* ont été signalées par FABER, MEULENGRACHT (221), GLUZINSKI, HAWKSLEY et MEULENGRACHT (157) et par WEISWANGÉ dans sa thèse.

Elles surviennent habituellement tard dans l'évolution d'un rétrécissement du grêle. L'intervention n'améliore pas l'anémie sauf exception (cas de SEYDERHELM).

Le chimisme gastrique est variable : la chlorhydrie est normale dans 4 cas sur les 24 colligés par MEULENGRACHT. Cet auteur dans 1 cas avec chlorhydrie conservée a mis en évidence le principe de CASTLE.

L'action nulle des extraits par voie buccale, contrastant avec leur efficacité par voie parentérale semble indiquer une destruction dans le grêle ou un défaut d'absorption.

C'est ce qui se produirait pour le facteur gastrique dans les cas où sa sécrétion persisterait (MEULENGRACHT).

Ces anémies sont très différentes des anémies avec macrocytose simple, curable par résection signalées par BUTS et WATKINS dans les iléites et les ulcus iléaux.

3° FAIRLEY et KILNER ont observé 3 cas de *fistules gastro-jéjunocoliques* avec anémie macrocytaire. Dans 2 cas, la chlorhydrie était conservée (102); ces faits soulèvent les mêmes discussions.

4° Dans les anémies par *parasitoses intestinales*, on a de même insisté sur l'achylie et l'atrophie gastrique dans la production de l'anémie pernicieuse. Elles sont inconstantes.

C) L'ANÉMIE PERNICIEUSE DE LA GROSSESSE a été étudiée récemment par CASTLE et STRAUSS.

Sur 36 cas d'anémie observés par eux et dans lesquels, aucune autre cause que la grossesse ne pouvait être invoquée, ils ont noté 30 anémies hypochromes curables par le fer et 6 anémies pernicieuses.

Dans tous les cas, les troubles de la sécrétion gastrique sont marqués (19 achlorhydries totales et seulement 3 chlorhydries normales).

Pour CASTLE, dans les cas d'anémie hypochrome, il y a seulement achlorhydrie; dans les cas d'anémie mégalo-cytaire, il y a insuffisance fonctionnelle totale avec absence de sécrétion du facteur intrinsèque. Cette insuffisance fonctionnelle s'amende après l'accouchement et le facteur intrinsèque est à nouveau secrété. C'est ce qui explique les rares cas de guérison spontanée observés autrefois. Actuellement, l'opothérapie (CASTLE, LEMAIRE) a modifié l'évolution de l'anémie gravidique et permet même d'attendre la délivrance spontanée. Il y aurait « *carence endogène transitoire* ».

D) LES ANÉMIES PERNICIEUSES DES CIRRHOSSES.

Malgré les cas anciens de HAYEM (1884), de BABONNEIX et TIXIER (1913), de NOEGELI, l'anémie pernicieuse des cirrhoses a été surtout étudiée par les auteurs anglo-saxons dans ces dernières années (SCHULTEN et MALAMOS, REMEN, GAMMA, FELINGER et KLIMA, VAN DUYN, GOLDHAMER et WINTROBE, WRIGHT).

Certains auteurs donnent des pourcentages si élevés qu'il est bien évident que leurs descriptions ne concernent pas l'anémie pernicieuse telle que nous l'avons définie. Il faut, en effet, établir une distinction très nette entre la simple macrocytose établie par la mesure du diamètre moyen des hématies et mégalo blastose.

Il existe cependant quelques observations indiscutables d'anémie pernicieuse au cours des cirrhoses.

La comparaison des divers cas publiés permet de leur attribuer comme caractères particuliers mais inconsistants, un taux relativement élevé des hématies (3.000.000), la persistance dans certains cas de l'acide chlorhydrique libre, leur régression au moins temporaire par les extraits hépatiques qui déterminent une crise réticulocytaire typique.

WINTROBE et SHOEMAKER notent 11 fois la macrocytose sur 43 cas de lésions hépatiques graves.

WRIGHT sur 12 cirrhoses graves signale dans 9 cas une valeur globulaire au-dessus de l'unité, mais le taux moyen ne dépasse pas 1,09 et le chiffre le plus élevé est 1,36. De même, le volume des hématies ne dépasse pas la limite supérieure considérée comme normale et l'anémie est à peine marquée. Sur 41 cas observés à l'hôpital de la Charité de la Nouvelle-Orléans, la valeur globulaire moyenne est 0,91, le taux d'hématie 3.924.000.

VAN DUYN sur 28 cirrhoses note 5 fois une valeur globulaire supérieure à l'unité avec anémie modérée.

Dans la plupart des cas, les mégalo blastes ne sont pas signalés et la macrocytose et l'hyperchromie restent discrètes. Cette macrocytose n'est peut-être qu'un phénomène plasmatique en rapport avec les modifications humérales de certaines cirrhoses.

Les cas d'anémie pernicieuse restent assez exceptionnels pour être considérés comme des faits de simple coïncidence.

Certains auteurs interprètent l'anémie comme la conséquence d'une atteinte grave du foie empêchant la mise en réserve dans cet organe du facteur antipernicieux

gastrique (DAVIDSON), c'est « l'anémie achrestique de WILKINSON ».

L'étude du chimisme gastrique montre la fréquence (6 fois sur 10 WRIGHT) de la présence d'HCl libre dans le suc gastrique; et dans un cas de WINTROBE où cette recherche a été effectuée, le facteur intrinsèque a été mis en évidence.

L'impossibilité de fixer le principe anti-anémique a été confirmée par ROBSHEITS-ROBBINS et WHIPPLE, WILKINSON et KLEIN, ISAACS et STURGIS qui ont montré que les extraits de foie cirrhotique même après un long traitement par l'opothérapie hépatique étaient dépourvus de toute activité.

Expérimentalement, SHUMACKER et WINTROBE ont réalisé chez le chien et le lapin des cirrhoses par intoxication lente au tétrachlorure de carbone. Le retentissement de ces cirrhoses sur le sang est inconstant et tardif, il peut d'ailleurs être attribué à l'action directe du toxique; elle est le plus souvent normocytaire, dans certains cas, la macrocytose est notée, et la moëlle est hyperplasique.

De l'étude des anémies pernicieuses se dégage la conclusion suivante :

Dans l'anémie mégalocytaire essentielle, il y a carence du facteur antipernicieux.

Dans les anémies secondaires, encore mal étudiées au point de vue de la recherche du pouvoir hématopoïétique du suc gastrique, cette carence n'est pas constante.

Il est certain que d'autres mécanismes peuvent être en cause :

Avec DAVIDSON (69), on peut résumer ainsi les conceptions physiopathologiques des partisans de la théorie gastrique de l'anémie pernicieuse.

3 mécanismes sont possibles :

A) *La carence en facteur antipernicieux est due à un défaut de production :*

— cette carence est :

- définitive dans la maladie de BIERMER,
- temporaire au cours de la grossesse.

B) *Le facteur antipernicieux n'est pas absorbé en raison de lésions intestinales;*

— c'est le cas de la sprue et des sténoses intestinales.

C) *Le facteur antipernicieux ne peut être mis en réserve et utilisé :* le type en est l'anémie pernicieuse des cirrhoses.

III. Les syndromes d'hyperfonctionnement.

Les partisans de la théorie gastrique ont cru pouvoir *décrire certains états d'hyperfonctionnement gastrique* (MORRIS, HIRTZENBERGER).

2 ordres de faits ont été invoqués :

- certains ulcères érythémiques;
- certains cas de maladie de VAQUEZ.

A) LES ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX AVEC POLYGLOBULIE.

Dans l'ulcère du duodénum, la polyglobulie a été signalée dès 1913 par FRIEDMAN qui la considérait comme assez constante pour en faire un élément de diagnostic. Cette polyglobulie a été retrouvée par MARIANO et PLACEO dans 90 % des cas, GRASSO dans 77 %, chiffre également donné par MARIANO dans une nouvelle étude. Ces chiffres nous semblent très exagérés.

HITZENBERGER et TUCHFELD confirment la fréquence d'une érythémie modérée dans l'ulcus duodénal et dans les cas où elle fait défaut, une augmentation de la capacité totale d'oxygénation.

ALLODI et GRIVA ne constatent la polyglobulie que dans 7,6 % des ulcères duodénaux. Dans les observations de BORDOLI (27) on note un taux de G. R. entre 5 et 6 millions dans 17,4 % des cas d'ulcus duodénal et dans 12 %

des ulcus gastriques. D'une façon générale, les taux moyens de G R et d'hémoglobine seraient un peu plus élevés dans l'ulcère duodénal (4.150.000 et 81 %) que dans l'ulcère gastrique (3.840.000 et 75 %).

Plus intéressants sont les cas d'ulcères s'accompagnant de polyglobulie marquée, au-dessus de 8.000.000.

Notre maître, le Professeur CARNOT, a rapporté à la Société de Gastro-entérologie avec J. CAROLI, le cas très démonstratif d'un ulcus duodénal où la polyglobulie atteignait en période douloureuse jusqu'à 14.000.000. Sous l'influence du traitement de l'ulcère, l'érythémie s'atténuait pour atteindre lors de nouvelles poussées ulcéreuses des chiffres analogues. En période de rémission, le taux des hématies ne dépassait pas 5.880.000 (40).

De cette observation, un certain nombre de cas analogues peuvent être rapprochés. MORRIS, SCHIFF et FOULGER (247) ont suivi un ulcus duodénal où la polyglobulie atteignait 10.000.000. Traité pendant 6 mois par des lavages gastriques bicarbonatés 3 à 4 fois par semaine, le taux des hématies tomba à 5.300.000. Le traitement ayant été abandonné, la polyglobulie remonta à son taux initial.

KRAEMER a constaté des polyglobulies de 9.500.000 et 9.400.000 au cours d'ulcères, un cas traité par la méthode des lavages gastriques ne fut pas influencé. SCHIFF dans un cas d'ulcère gastrique avec polyglobulie a vu celle-ci diminuer avec la méthode de SIPPY.

HITZENBERGER et TUCHFELD, MALLER ont également rapporté des cas d'ulcus avec polyglobulie de 6.200.000 et 8.870.000 G. R.

Dans ces faits, il semble qu'il y ait un hyperfonctionnement total de l'estomac, une *hypercrinie totale* et qu'à l'hyperchlorhydrie s'associe l'hypersecrétion du facteur antipernicieux.

L'amélioration par le traitement de l'ulcère, particulièrement nette dans l'observation de MM. CARNOT et CAROLI, impose une relation de cause à effet entre l'estomac et la polyglobulie.

L'interprétation de ces faits est d'ailleurs très délicate.

Dans certains cas, la maladie ulcéreuse domine l'histoire clinique et l'érythémie est au second plan. C'est pour leurs troubles digestifs qu'ont été examinés les malades du Professeur CARNOT et CAROLI, de KRAEMER, de MORRIS, de SCHIFF et de HITZENBERGER.

Dans d'autres cas, l'érythémie est la première en date, l'ulcération serait la conséquence de thromboses vasculaires dont on sait la fréquence dans la maladie de VAQUEZ. Les observations récentes de BOYD (29) et de LAMI (198) sont interprétées dans ce sens par leurs auteurs. Pour WILBUR et OCHSNER qui ont colligé les 143 observations d'Erythémie de la Clinique MAYO, dans 8 % des cas on constate des signes radiologiques évidents d'ulcère. Ce pourcentage, nettement plus élevé qu'au cours des autres états pathologiques (par ex., pour ces auteurs 2 % dans l'hypertension) implique un lien étiologique entre la lésion digestive et la maladie sanguine.

B) LA MALADIE DE VAQUEZ.

MORRIS (246), HIRTZENBERGER (167) ont voulu voir dans l'Erythémie essentielle un syndrome d'hypercrinie gastrique.

Un certain nombre d'arguments ont été invoqués.

Cliniquement, nous avons vu la fréquence de l'association de signes radiologiques d'ulcère dans l'Erythémie, dans les observations de la Clinique MAYO et dans celles d'HIRTZENBERGER.

Les résultats du tubage ne sont guère concluants :

L'hyperchlorhydrie est rare dans la maladie de VAQUEZ, l'anacidité a été signalée par SCHUR, WELTMANN, RIZAK, MIKAELIDES et HIRTZENBERGER même.

L'hyperpepsie serait plus fréquente.

Les partisans de la théorie gastrogène de l'Erythémie expliquent ces faits en invoquant une dissociation des fonctions gastriques analogue à celle que les recherches de CASTLE et SINGER ont mis en évidence dans l'anémie achylique essentielle.

PATTON, ALLARDYCE et MACKESWN (171) tirent argument pour opposer les maladies de VAQUEZ et de BIERMER, des variations du cholestérol : abaissé dans l'anémie, élevé dans la polycythémie.

La théorie gastrogène comportait une sanction thérapeutique : diminuer la sécrétion gastrique.

La soustraction du suc gastrique par tubage et lavage d'estomac a donné des chutes globulaires marquées à HIRTZENBERGER, à MORRIS (247), à OERTING et BRIGGS (52), à MIDDLETON (52). Cette méthode appliquée avec trop peu de persévérance par SCHIFF et KRAEMER ne leur a donné que des échecs. Dans bien des cas, la cessation du traitement entraîna le retour au taux initial des hématies.

HIRTZENBERGER a obtenu des améliorations nettes par la radiothérapie gastrique, et dans les cas où un ulcère le justifiait, par résection partielle. Cet auteur envisage même la résection gastrique comme traitement rationnel de l'Erythrémie.

Pour mettre en évidence la richesse du suc gastrique des érythrémiques en principe antipernicieux, OERTING et BRIGGS font absorber le contenu gastrique de ces malades à des sujets atteints d'anémie cryptogénétique. Ils obtinrent ainsi des rémissions nettes de la maladie de BIERMER. COOKSEY (52) dans un cas, n'a obtenu aucune amélioration.

WILKINSON a constaté qu'un extrait préparé avec le foie d'un érythrémique a une activité hématopoïétique plus grande qu'un extrait de foie normal.

**

En réalité, dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible d'apporter la preuve biologique d'une hypersécrétion du facteur intrinsèque et moins encore d'un syndrome d'hyperfonctionnement.

IV. L'étude de l'état sanguin dans les gastrites, faite par CHEVALLIER et GORSE dans sa thèse ne permet pas d'établir de relations entre le type de gastrite et l'existence d'une anémie (135). La gastrite atrophique ne s'accompagne qu'inconstamment d'anémie et celle-ci est souvent banale, elle peut même s'accompagner de polyglobulie légère.

APPERLY et CARY ont montré que les variations de la chlorhydrie pouvaient être secondaires à l'anémie, chez l'homme, à la suite d'hémorragies. Expérimentalement, chez le chien, lorsque le taux des hématies atteint un certain niveau critique, l'acide libre disparaît.

V. L'étude embryologique de la muqueuse gastrique et de la moëlle osseuse pourrait apporter de nouveaux éléments d'appréciation.

Il est bien évident que si on établissait une concordance entre l'apparition de certaines glandes gastriques et la disparition du caractère embryonnaire de la moëlle, il serait légitime de suspecter une action de l'estomac sur la maturation des érythrocytes.

KLAPERZAK a décelé une substance capable de provoquer une crise réticulocytaire chez le rat blanc dans l'estomac des fœtus. GOLDHAMER, ISAACS et STURGIS ont montré que le principe antipernicieux du foie apparaissait 2 mois avant la naissance. GUILLAUME (145) tire argument de ce fait en faveur de la théorie hormonale.

WINTROBE et SHUMACKER ont étudié le sang des fœtus et des nouveaux-nés de l'homme, du porc, du lapin et du rat. Chez le fœtus, le nombre de globules augmente à mesure que leur diamètre décroît et que les formes nucléées diminuent. Ils attribuent ce fait à l'apparition du principe de CASTLE, sans en apporter de preuve.

*
**

L'étude des faits anatomo-cliniques montre 2 faits extrêmement importants.

Dans le suc gastrique de la maladie de BIERMER, il n'y a pas de facteur intrinsèque.

Le facteur intrinsèque peut exister dans un suc gastrique anachlorhydrique et faire défaut dans un suc où la chlorhydrie est normale. Dans ces cas, il y a indépendance complète des diverses fonctions gastriques. Cette notion fondamentale explique l'indépendance entre les syndromes achyliques et l'anémie pernicieuse.

VII. — LE PRINCIPE ANTIPERNICIEUX

De l'étude de ces faits biologiques et anatomo-cliniques se dégagent les conclusions suivantes :

Le facteur antipernicieux se trouve dans *le suc et la muqueuse gastriques* de l'homme et des mammifères

Il apparaîtrait même aux derniers stades de la vie foétale.

Il est présent chez tous les anémiques, mais *fait défaut dans la maladie de BIERMER*; appliqué au traitement de cette maladie, il fait disparaître ses stigmates sanguins et médullaires, il semble empêcher le retour du sang au stade embryonnaire. Il améliore l'état clinique et dans certains cas les signes nerveux.

Sa production semble le fait d'un *système glandulaire* complexe comprenant les glandes pyloriques, les glandes de Brünner et les glandes du cardia.

Il est *différent de tous les éléments connus* du suc gastrique.

Un certain nombre de *caractéristiques physico-chimiques* peuvent lui être attribuées :

Sa fragilité à la chaleur est le caractère le plus important, elle le distingue nettement du principe hépatique qui est thermostablie. — Le principe gastrique est détruit en 1/2 heure à 60°, en 2 à 3 jours à 40°; il se conserve plusieurs semaines à la glacière.

La pepsine l'inactive, ainsi que l'autolyse de la muqueuse.

Il est *soluble* dans l'eau, les solutions faibles d'acide chlorhydrique, l'acétone (pour KLEIN cependant l'acétone l'inactiverait).

Il est présent dans les précipités obtenus par l'alcool

à 60°. Les produits actifs obtenus par précipitation ont les réactions générales des protéines.

Il *dialyse* à travers une membrane de collodion (pour MORRIS).

Son mode d'action est encore discuté.

— Pour MORRIS, FOUTS, HELMER et ZERFAS, GREENSPON c'est une *action directe*, le principe gastrique seul est actif par *voie parentérale* et même par voie buccale (GREENSPON).

— Pour CASTLE et la plupart des auteurs, il s'agit d'une *action indirecte*.

Il ne devient actif que par « *interaction* » sur une substance alimentaire « en milieu acide ou neutre ».

Cette substance alimentaire, « *facteur extrinsèque* » de CASTLE, existe dans un grand nombre de produits d'origine animale et même végétale — sa nature exacte est mal précisée, il semble qu'il s'agisse d'une protéine.

Dans les extraits gastriques, le facteur extrinsèque est fourni par les albumines de la muqueuse.

Dans les injections intramusculaires de suc concentré, l'« *interaction* » se produit *in situ*.

Un fait est bien établi : de l'action du facteur intrinsèque sur le muscle de bœuf naît un produit d'*activité hématopoïétique plus grande et plus constante* que celle des extraits et du suc gastrique. Il présente une propriété nouvelle qui le différencie nettement du facteur gastrique : il est thermostable. La macération de CASTLE chauffée conserve son efficacité.

*
**

Les rapports entre le facteur gastrique et le facteur hépatique sont extrêmement importants à préciser. On admet généralement que le principe hépatique dérive du facteur gastrique pour les raisons suivantes. Le produit résultant de la macération de CASTLE est thermostable comme le principe hépatique. Le foie des porcs gastrectomisés n'a pas d'activité hématopoïétique (BENCE). Le

foie des malades morts de maladie de BIERMER est inactif si la mort est survenue en dehors d'une phase de traitement, il est actif si elle survient chez un malade énergiquement traité par les préparations gastriques.

Son rôle dans l'hématopoïèse normale est diversement interprété.

Pour certains auteurs, son action dans l'anémie pernicieuse n'implique nullement qu'il régit la formation des hématies à l'état physiologique. L'organothérapie gastrique ne serait nullement une médication substitutive. Elle n'agirait que par apport de substances nécessaires à la constitution du stroma globulaire.

Cependant, la constatation du principe antipernicieux gastrique chez tous les hommes sains et dans un grand nombre d'espèces animales, les troubles très spéciaux qu'entraîne sa carence, indiquent qu'il s'agit *d'un élément ayant un rôle important, sinon exclusif, dans l'hématopoïèse normale*. Il semble régir particulièrement *l'activité médullaire et la maturation des globules rouges*. Son action sur les polynucléaires et les éléments myéloïdes n'est pas nettement établie, dans certains cas il détermine une augmentation des polynucléaires et des éosinophiles, mais ce fait ne permet pas de penser qu'il joue un rôle physiologique sur l'évolution de la série myéloïde.

*
**

Sa nature est encore discutée.

I. — *La théorie hormonale* a été soutenue par MORRIS et adoptée par un grand nombre d'auteurs.

Ils s'appuient sur l'action parentérale du suc gastrique concentré;

— sur l'existence dans l'organisme *de substances anti-pernicieuses*. Outre le principe hépatique, il existe des facteurs antipernicieux dans les muscles, le cerveau (UNGLEY), les poumons (HIRTZENBERGER). On peut en déceler dans l'urine par la crise réticulocytaire chez le lapin et le rat

(LEINER). Certains auteurs ont traité avec succès des anémies pernicieuses par des lavements d'urine (DECASTELLO, WAKERLIN).

L'examen des faits pathologiques leur a permis de décrire un syndrome de carence : l'anémie de BIERMER, un syndrome d'hyperfonctionnement : les polyglobulies des ulcères.

*
**

Un certain nombre d'objections peuvent être faites à cette théorie :

L'action parentérale du suc concentré n'implique pas qu'il n'y ait pas eu « interaction », soit pendant la concentration dans le vide sur les éléments cellulaires du suc gastrique, soit in vivo au point d'injection.

Le syndrome d'hyperfonctionnement n'est pas solidement établi : sans doute HIRTZENBERGER a montré dans quelques cas le rôle favorable des thérapeutiques inhibitrices des fonctions gastriques, mais ces faits sont peu nombreux et peuvent recevoir d'autres interprétations.

Le syndrome de carence est mieux établi. L'opothérapie gastrique a bien les caractères d'une *médication substitutive*.

Enfin, la théorie hormonale rend difficilement compte des 2 faits suivants :

— Il peut sembler à priori quelque peu paradoxal qu'une hormone destinée à agir sur la moëlle osseuse, soit excrétée dans le suc gastrique pour être absorbée dans l'intestin. Ce fait paraît d'autant moins vraisemblable, que le suc gastrique par voie buccale semble inactif et qu'en tout cas, la pepsine a une action inhibitrice aujourd'hui bien démontrée.

On est donc amené à supposer que les cellules sécrétrices, si l'addisine est vraiment une hormone, doivent avoir une action bipolaire : il y aurait sécrétion dans le sang et accessoirement excrétion dans le suc gastrique. Histologiquement, cette hypothèse ne peut être confirmée

bien que dès 1909, MM. CARNOT et LELIÈVRE aient insisté sur certains groupements périvasculaires évocateurs d'un rôle endocrine.

2°) La différence de nature entre le facteur gastrique et le principe hépatique obligerait à admettre une transformation de l'hormone. Aussi certains auteurs considèrent le facteur gastrique comme une « prohormone » qui serait transformée au niveau du foie.

Pour établir la nature hormonale d'une substance, il faut, comme l'exige GLEY, la caractériser en excès dans le sang veineux de l'organe producteur. *Tant que cette démonstration n'aura pas été apportée, la nature hormonale du principe gastrique ne peut être affirmée.*

Sans doute existe-t-il dans le sang une substance thermolabile ayant une action sur la régénération sanguine : hématopoïétine de CARNOT, mais elle ne peut être assimilée au facteur gastrique, car elle n'a pas son action spécifique sur la maladie de BIERMER.

La méthode des perfusions gastriques semble a priori la plus sûre pour trancher ce problème. Elle ne peut malheureusement être employée, car nous ne possédons pas actuellement d'animal de laboratoire suffisamment sensible. Les liquides employés pour la perfusion, sang défibriné et même sérums artificiels déterminant chez le rat blanc des poussées de réticulocytose.

II. — *La nature enzymatique du facteur antipernicieux a été affirmée par CASTLE.*

Un fait d'importance considérable est à retenir en sa faveur : de l'action du suc gastrique sur la viande de bœuf naît une substance hématopoïétique active et thermostabile.

Par contre, le suc préalablement chauffé est inactif.

Il est légitime d'admettre une action fermentaire sur certains éléments du muscle nécessaires à la maturation globulaire.

La substance produite au cours de cette « interaction » serait analogue au principe hépatique dont la synthèse se trouverait réalisée dans l'estomac. Il serait absorbé par l'intestin et fixé en grande partie par le foie et accessoirement par d'autres organes. Le foie pourrait le remettre en circulation selon les besoins de l'organisme. L'urine l'éliminerait normalement. Il y aurait donc un véritable métabolisme du facteur antipernicieux.

*
**

Entre ces 2 théories, il est difficile de se prononcer, car l'étude du facteur gastrique est l'objet de remaniements incessants.

Tant que la preuve d'une sécrétion véritablement endocrine de l'estomac n'aura pas été formellement établie, la théorie enzymatique rend plus fidèlement compte des faits connus.

CONCLUSIONS

Les fonctions de l'estomac apparaissent de plus en plus complexes. Les travaux contemporains ont remanié bien des points de sa physiologie classique. Les recherches de CASTLE ont mis en évidence son rôle dans *la maladie de BIERMER*. L'estomac élabore une substance capable d'en faire disparaître les stigmates hématologiques. La nature de cette substance est encore mal élucidée : pour les uns, il s'agit d'une *hormone*; pour les autres, d'un corps résultant de l'action d'une *enzyme* sur les albumines et dont la nature chimique est encore indéterminée. C'est cette seconde hypothèse qui nous semble le mieux expliquer les faits que nous venons d'exposer.

Dans la maladie de BIERMER, il y a *carence* de cette substance. Ce fait, avec le caractère familial de certains cas, constitue le point le plus solidement établi de l'étiologie de cette maladie.

*
**

Il est possible de rechercher *la présence du facteur gastrique* par un test simple et suffisamment précis pour être appliqué, sinon dans des recherches courantes, au moins dans des cas d'étude.

C'est à ce point d'intérêt pratique que nous nous sommes attachés.

La « *Réaction des Réticulocytes du rat blanc* » (RRR) de SINGER, nous a semblé mériter une étude attentive. Nous l'avons appliquée à la recherche du facteur anti-pernicieux dans le suc gastrique de diverses anémies.

Elle a été *négative dans cinq cas d'anémie pernicieuse que nous avons étudiés.*

Elle a été positive dans tous les autres cas.

Sa technique est extrêmement simple. Elle consiste à injecter à des rats blancs, minutieusement choisis et étalonnés, des quantités de suc gastrique minimales. Nous avons exposé les détails de cette technique en étudiant l'action du suc gastrique sur les animaux normaux.

La recherche du principe gastrique doit être utilisée dans tous les cas d'achylie. Elle montre l'existence de *sécrétion gastrique dissociée* et rend compte des relations jusque-là obscures entre achylies et anémies.

Elle n'a actuellement qu'une *valeur qualitative*, peut-être des modifications ultérieures permettront-elles, sinon un dosage précis, du moins une impression sur le degré d'activité hématopoïétique des divers sucs gastriques.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. AAGREN et CASPERSSON. — *British J. of. Exp. pathology*, août 1936.
2. ACHARD. — *Le sang*, 1931.
3. ACHARD. — Leçons cliniques sur les maladies du sang, 1933.
4. AIEVOLI. — *Riforma Médica*, 7 mars 1935.
5. ALLODI. — *Minerva Médica*, 1930, n° 30.
6. ALLERTON. — *Lancet* 2 : 795-1930.
7. ALSTED. — *Thèse Copenhagen*, 1935.
8. ANARDI. — *Annali Italiana de Chirurgica*, n° 5, mai 1935.
9. APPERLY et CARY. — *Am. J. Digestive Diseases and Nutrition*, 3 : 466-1936.
10. ARON et BAUER. — *Société de Biologie*, t. 113, p. 1065, 1933.
11. ARTHURUS, LOUVEAU et de SACY. — *C. R. Soc. de Biologie* t. 120, 583-1936.
12. AUBERTIN. — *Le Monde Médical*, Avril 1934.
13. AZERAD. — *Annales de thérapie biologique*, 1935.
14. BARASNINTE. — *Clinica*, p. 140, Juillet 1936.
15. BARATH. — *Klin-Woch*, 1077, 1935.
16. BARNET. — *American j. of. Médical Sciences*, 1931, page 170.
17. — — — — — 1932, page 24.
18. BECKER. — *Acta Médica Scandinava*, t. 75, 1931, p. 221.
19. BEEBE et WINTROBE. — *Arch. of. Int. Médecine*, sept. 1932.
20. BENCE. — *Wiener Méd. Woch.*, 1933, 38, p. 1.055.
21. — — — *Orvosi Hetilap*, 1934, 78, 1.
22. — — — *Zschrift f. Klin. Méd.*, 130, p. 275, juin 1936.
23. BENHAMOU. — *Presse médicale*, 6 juin 1934.
24. — — — *Annales de Médecine*, 1936, p. 286.
25. BENHAMOU et MARILL. — *Bull. et mémoires S. M. H. de Paris*, p. 509, 1936.
26. BIRKELAND. — *Méd. Balt.* XL. 1, 1932.
27. BORDOLI. — *Archivio Italiano delle mal. dell' app. dig.*, 174, 1936.
28. BOULIN, MOUTIER et LEHMAN. — *Arch. des Maladies de l'appareil digestif*. T. 20, p. 1001, 1936.
29. BOYD. — *American Journal of Médical Sciences*, 5 mai 1934.
30. BRAUN. — *Folia Hematologica*, déc. 1934.
31. BRONFEN BRANNER. — *J. General of Physiology*, p. 1926, 1932.
32. BROWER et SIMPSON. — *Am. J. of. Médical Sc.*, p. 319, 1931.

33. BURGESS et MORGAN. — *Proc. of Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 28, 371, 1931.
34. BUTTS et WATKINS. — *Annals of Internal Méd.*, 10, 222, 1936.
35. CAIN, CATTAN et BENSUADE. — *Bull. et Mémoires de S. M., Hôpitaux*, 1967, 1935.
36. CALVO. — *Siglo Méd.*, 88, 377-81, 1931.
37. CARNOT. — Les Maladies digestives familiales. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu*, XII, 2^e série, Baillière, 1935.
38. CARNOT et LELIÈVRE. — *Société de Biologie*, 1909.
39. CARNOT et Mlle DEFLANDRE. — *C. R. Académie des Sciences*, 1905.
40. CARNOT et CAROLI. — *Arch. des Maladies de l'app. digestif*, 1934.
41. CARNOT, CAROLI et COPPO. — *Paris Médical*, 312, 1935.
42. CASTLE et LOCKE. — *J. of Clinical Investigation*, 6, 2, 1928.
43. ——— *American, J. of Méd. Sciences*. 1929, t. 178, p. 748 et 764.
44. CASTLE, LOCKE et TOWSEND. — *J. A. M. A.*, 1929, p. 764.
45. ——— *J. A. M. A.*, 16 juillet 1930, p. 365.
46. CASTLE, LOCKE, TOWSEND et HEATH. — *Lancet*, 1930, p. 1.062.
47. CASTLE HEATH et STRAUSS. — *Am. J. of Méd. Sc.*, 1931, t. 2, p. 741.
48. CASTLE et RHOADS. — *Lancet*, 1932, t. 1, p. 829.
49. ——— *Lancet*, 1932, t. 1, p. 1198.
50. CASTLE, RHOADS, LAWSON et PAYNE. — *Arch. Int. Méd.*, 56, 628, 1935.
51. CASTLE. — *Sciences*, 23 août 1935, p. 159.
52. *Central Society for Clinical Research*, *J. A. M. A.*, t. 104, p. 249, 1935, séance des 2 et 3 novembre 1934.
53. CHAUDRE. — *Thèse Strasbourg*, 1934.
54. CHEVALLIER et MOUTIER. — *Arch. Maladies app. dig.*, p. 193, 1935.
55. CHEVALLIER, MOUTIER et SEVAUX. — *Arch. Maladies App. dig.*, p. 203, 1935.
56. CHEVALLIER, MOUTIER, SEVAUX et STEWART. — *Sang*, p. 1003, 1934.
57. CHEVALLIER. — *Prat. Méd. Française*, octobre 1934.
58. CHICK et COPPING. — *Biochemical J.*, 1930, 932, 1744.
59. CHIATELLINO. — *Arch. Italiano Mal. dell' App. Dig.*, p. 160, juillet 1934.
60. CHRISTIFFERSEN. — *Ugesk. f. Loege*, 95, 14-12-1933.
61. COHN, MECKIN et MINOT. — *J. Biol. Chem.*, 1930.
62. CONNER. — *J. A. M. A.* t. 94, p. 606, 1930.
63. ——— *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.*, 7, 213, avril 1932.
64. ——— *J. of AM. A.*, t. 96, p. 500, 1931.

65. CORDIER, MORENAS et CROIZAT. — *Arch. Maladies de l'Appareil Digestif*, 1936, T. 26, p. 363.
66. DAVIDSON. — *Lancet*, 1931, 2, 1393.
67. DAVIDSON. — *Britisch Méd. J.*, 1933, p. 182, T. 1.
68. — — — *British Méd. J.*, 1933, p. 481, T. 2.
69. — — — *British Méd. J.*, 1936, p. 804, T. 1.
70. DECASTELLO. — *Méd. Klin*, 22 mars 1935, p. 377-380.
71. — — — *Méd. Klin.*, 26, 1444, 1930.
72. DEDICHEN. — *Acta Médica Scandinava*, vol. 75, f. 3, 242, 1934.
73. — — — *Acta Médica Scandinava*, f. I-III, 195, 1936.
74. DENECHAU et GAINARD. — *Sang*, 338, 1934.
75. DENNIG. — *Munch. Méd. Woch*, t. 76, p. 615, 1029.
76. DEJUSTH DEFIOL. — *Sang*, 1935.
77. DIEHL et KHUMAU. — *Deutsch. Arch. f. Klin.*, 1933, p. 149.
78. DOMINICI et PENATI. — *Minerva Médica*, 18 août 1931.
79. DONATI, MANGINELLI et TRAMONTI. — *Minerva Medua*, 7 juillet 1931.
80. DOUMER et BUTTIAUX. — *Vie Médicale*, p. 575, 1936.
81. DREYFUS. — *Paris Médical*, 23 juillet 1932.
82. — — — *Paris Médical*, 11 février 1933.
83. DULCIN et BONDARENKO. — *Le sang*, p. 1048, 1934.
84. DUCUING, MILETZKY et SOULA. — *Le sang*, 1936, p. 409.
85. DUESBERG. — *Deutch. Méd. Woch*, 19 sept. 1930.
86. DUESBERG et KOLL. — *Naunym Schmierdebergs Arch.*, 296, 1931.
87. DYKE et HARVEY. — *Lancet*, 1933, t. 2, p. 59.
88. EDITORIAL. — *Lancet*, t. 2, p. 1129, 1935.
89. EDMUNDS et BRUECKNER. — *J. Pharm.*, p. 258, 1932.
90. EDMUNDS, BRUECKNER et FRITZEL. — *J. A. Phys. Ass.*, p. 91, 1933.
91. ENGBERDING. — *Monatsch. f. Kinderb.*, 1934, n. 59, p. 332.
92. ELDERS. — *Lancet*, 1925, t. 1, 75.
93. ERDOES. — *Bulletin de Société chimique de France*, 1935, p. 507.
94. ERDOES. — *Physiology Abstracts*, vol. 21 avril 1936, p. 61.
95. — — — *Orvosi Het.*, 4 mai 1935.
96. EROS ET KUNOW. — *Wiener Klin Woch*, 28 février 1936, p. 270.
97. ETIENNE, VERAÏN et LOUJOT. — *Presse Médicale*, n° 40, 1934.
98. FABER. — Gastrite et ses conséquences. *Oxford University Press*, 1935.
99. FABER. — *Arch. des Mal. App. digestif*, 1926.
100. — — — *U. F. Loeger*, 1930, 92, p. 467.
101. FABER ET GRAM. — *Arch. Int. Méd.*, 1924, t. 34, p. 827.
102. FAIRLEY ET KILNER. — *Lancet*, 1931.

103. FAIRLEY. — *Tr. Soc. Méd. Hyg.*, 1934-27, p. 545.
104. FASIANI ET CHIATELLINO. — *P. Médicale*, n° 103, 1934.
105. FEIGIN ET PLOUSKIER. — *Varszawskie Czasopismo Lek*, 12 septembre 1935.
106. FEIGIN ET PLOUSKIER. — *Wiener Klin Woch*, p. 723, 1936.
107. FENGER, FRÉDÉRIC ET ANDREW. — *J. of. Biol. Chim.*, p. 371, 1927.
108. FINSTERER, cité par CHEVALLIER. — *Pratique Méd. Franç.*, 1936, p. 86.
109. FITZ-HUGH ET CRESKOFF. — *Am. J. of. Méd. Sciences*, 1936, p. 168.
110. FLEISCHHACKER ET SCHLESINGER. — *Méd. Klin*, 59, 332, 1934.
111. FLEYS. — *Thèse Paris*, 1935.
112. FLOOD ET WEST. — *Proc. of. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 34, 542, 1936.
113. FLOSDORF ET MUD. — *J. of. Immunology* 29, 389, 1935.
114. FONTÈS, KUNLIN ET THIVOLLE. — *C. R. Soc. Biol.* t. 120, p. 1921-1935.
115. — *Sang*, 1936, p. 433.
116. FOUTS ET ZERFAS. — *J. A. M. A.*, p. 188, 1933.
117. FOUTS, HELMER ET ZERFAS. — *J. of. Clinical Investigation*, nov. 1932.
118. — *J. A. of. Méd. Sc.*, janvier 1934.
119. — *British Méd. Journal*, 27 janvier 1934.
120. FOUTS. — *Annals of Intern. Méd.*, t. 8, p. 790, 1935.
121. FRANKE. — *Klin. Woch.*, 1934, t. 13, n° 4.
122. GAITHIER. — *J. A. M. A.*, 22 août 1936.
123. GANSLEIN. — *Verhandlung der Deutsch. Ges. f. I. M.*, p. 85, 1931.
124. GAUTHENBERG. — *Klin. Woch.*, 1931, t. 2, p. 2197.
125. GEBHARDT ET CARIO. — *Deutsch. Méd. Woch.*, 1932, p. 726.
126. GLUZINSKI. — *Beetr. Klin, d. Tub.*, 1911, p. 331.
127. GODEL. — *Wiener Klin Woch.*, n° 26, 1930, p. 812.
128. GOLDHAMER. — *Arch. of. Inter. Méd.*, 1934, p. 54.
129. — *Procced. Soc. Exp. and Biol.*, 1934, 32, p. 476.
130. — *American J. of. Méd. Sc.*, 1936, 191, p. 405.
131. GOLDHAMER, ISAACS et STURGIS. — *Am. J. of. Méd. Sc.*, 1934, p. 193, t. 188.
132. GONDARD. — *Gazette des hôpitaux*, 24 août 1935.
133. GOODALL. — *Lancet*, 1932, 2, p. 919.
134. GORDON-TAYLOR, VAUGHAN, HUDSON, DODDS, WARNER, WIT-TIBY. — *British Journ. of Surgery*, 1929.
135. GORSE. — *Thèse Paris*, 1936.
136. GOTTLIBE ET SKIBBE. — *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 181, 317, 1936.

137. GOUGET. — *Presse Médicale*, p. 568-1914.
138. GOUNELLE ET CHAUDRE. — *Sang*, p. 1068, 1932.
139. GOWAN. — *Edinburgh Méd. J.*, 1930, p. 330.
140. GOWAN ET SINCLAIR. — *Edinburgh Méd. J.*, 1931, p. 405.
141. GREENSPOON. — *A. J. M. A.*, janvier 1936, t. 106, p. 266.
142. — *Américan Ass. of Clin. Pathologist.*, juin 1934.
143. GRIFFITH. — *Biochemical Journal*, 1934, p. 671.
144. GROSETTI. — *Haematologica II*, 2, 1931.
145. GUILLAUME. — *Arch. Maladies de l'App. Dig.*, 1936, p. 241.
146. — *Arch. Maladies de l'App. Dig.*, 1936, p. 1015.
147. — *Gazette des Hôpitaux*, n° 93 et 95, 1936.
148. GUNTZEIT. — *Munch. Méd. Woch.*, 1930.
149. — *Munch. Méd. Woch.*, 1932, II, p. 1830.
150. GUTZEIT ET HERMANN. — *Munch. Méd. Woch.*, 1931, I, 266.
151. HADEN. — *J. A. M. A.*, 16 janvier 1932.
152. HAMMARSTEN. — *Z. Platt. f. Physiol. Chim.*, 1908, 18, I, 1911, 142.
153. HANES, HANSEN-PRÜSS ET EDWARDS. — *J. A. M. A.*, 106, 2058.
154. HARTFALL. — *Guy Hosp. Report Oct.*, 1934, p. 387.
155. HARTFALL. — *British Méd. Journal*, 1936, 1934.
156. — *Lancet* I 74-76, 1933.
157. HAWKSLEY ET MEULENGRACHT. — *Lancet*, 18 juillet 36.
158. HEIMAN, CONNERY ET GOLDWATER. — *Am. J. of. Médical Sc.*, 1934, 188-343.
159. HELMER. — *J. A. M. A.*, 1934, p. 184.
160. HELMER FOUTS ET ZERFAS. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 1933, p. 775.
161. — voir 76.
162. HENNIG ET STIEGER. — *Klin. Woch.*, 1930, t. 2, p. 2145.
163. HENNIG ET BRUGSCH. — *Deut. Méd. Woch.*, 1931, t. 1, p. 757.
164. HENNIG ET NORPOTH. — *Zsch. f. Klin. Méd.*, 1933, p. 6, t. 1.
165. HENNIG ET KEILHACK. — *Arch. f. Werdanungs Krht.*, 59, 129, 1936.
166. HITTMAIR. — *Wiener Klin Woch.*, fév. 1935.
167. HITZENBERGER. — *Méd. Klin. Woch.*, 22 sept. 1934.
168. HITZENBERGER ET TUCHFELD. — *Wien. Méd. Woch.*, n° 17, 1932.
169. HITZENBERGER ET ZDANSKY. — *Wien. Ges. f. Inn., Méd.* 47, 1934).
170. HURST. — *Arch. Maladies de l'App. dig.*, 1923.
171. — voir MEULENGRACHT, 222.
172. ILLIG. — *Munch. Méd. Woch.*, 1932, 79, p. 2081.
173. *Index analytique et Bibliographique d'endocrinologie et d'Immunologie*, 1936, p. 49.
174. ISAACS ET STURGIS. — *J. A. M. A.*, 95, 585, 1930.

175. ISAACS ET GOLDHAMER. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 51, 706, 1934.
176. ITELSON ET KOCEN. — *Le Sang*, 1936, p. 602.
177. IVY, MORGAN ET FARREL. — *Surger. Gynécand. Obstétric*, 1931, p. 611.
178. IVY RICHTER MEYER ET GREENGARD. — *A. J. Dig. Dis.*, 1934, p. 186.
179. JACOBSON. — *Sciences*, 1934, 80, 211.
180. — *New England of Méd.*, p. 663, 1935.
181. — *British J. of. Exp. Path.*, août 1936, p. 308.
182. JAFFÉ. — *J. A. M. A.*, 11 juillet 1936.
183. JOLLY. — *C. R. Soc. Biologie*, 1909, 66, 136.
184. — *Traité technique d'hématologie*, 1923.
185. JONES, BENEDICT ET HAMPTON. — *J. A. M. A.*, nov. 1935.
186. KAMERLING. — *Wiener Klin. Woch.*, 13 sept. 1935, p. 1146.
187. KELLOGG, METTIER ET PURVANCE. — *J. of. Clin. Invest.*, 15 mai 1936.
188. KERR ET BERGER. — *Am. J. of. Cancer*, 25, 544, 1935.
189. KLAPERZAK. — *Warszawskie Czap. Lek.*, 12 sept. 1935.
190. KLEIN ET WILKINSON. — *Biochemical Journal*, p. 600, 1933.
191. — — — — — p. 1684, 1934.
192. KOESSLER, MAURER ET LOUGHLIN. — *J. A. M. A.*, août 1926.
193. KOUTCHALOWSKY. — *Presse Médicale*, p. 249, 1936.
194. KUHNAU. — *Deut. Méd. Woch.*, t. 59, 10 novembre 1933.
195. KUHNAU ET DIEHL. — *Deut. Arch. f. Klin*, 1933, p. 149.
196. KYER, BROOKS ET ISAACS. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 34, p. 677, 1936.
197. LAMBIN. — *Bull. et M. S. M. H.*, 6 juin 1930, p. 662.
198. LAMI. — *Réforma Médica*, p. 177, 1936.
199. LANDSBERG ET THOMPSON. — *J. of. A. Phys. Ass.*, 1934, p. 694.
200. LASSEN ET LASSEN. — *American J. of. Médical Sciences*, t. 188, 461, 1934.
201. LEHMAN. — *Thèse Paris*, 1936.
202. LEMAIRE ET LAMBIN. — *Congrès National des Sciences*, page 1129, 1930.
203. LENIER. — *Wiener Klinische Woch.*, 559, 1935.
204. LESAGE. — *Union Médicale du Canada*, t. 64, n° 9, 1935.
205. LOEPER ET MERKLEN. — *Progrès Médical*, 8 décembre 1932.
206. LOHR. — *Zentralblatt. f. Innere Méd.*, n° 25, 1936.
207. LOTTRUP ET BORGBJAERJ. — *Hôpital stidente*, 272, p. 764, 1929.
208. MACH. — *Archives des Maladies de l'appareil digestif*, t. 26, 545, 1936.
209. MALLER. — *Wiener Med. Woch.*, 1932.

210. MARCHAL. — *Nouveau traité de Pathologie Interne*, t. 3, Doin.
211. MARCORELLES. — *Thèse Paris*, 1910.
212. MARIANO. — *Minerva Medica*, t. 25, p. 333, 1934.
213. MARQUÉZY, TAVENNEC ET Mlle HUGUET. — *Paris Médical*, 14/11/36.
214. MARSHALL. — *American J. of. Physiology*, 1935, vol. 114, p. 194.
215. MERKLEN, ISRAËL ET FROELICH. — *Presse Médicale*, p. 1065, 1935.
216. METTIER, KELLOG ET RINGHART. — *New England J. of. Med.*, 15/11/1934.
217. METTUR, KELLOG ET PURVIANCE, (voir 187).
218. MEULENGRACHT. — *Ugeskrift for Laeger*, 1930 et 1931.
219. ——— *Acta Medica Scandinava*, 352, 1934.
220. ——— ——— ——— 50, 1935.
221. ——— ——— ——— 231, 1929.
222. ——— *British Medical Journal*, 1935.
223. ——— *Nordisch Med. Tid.*, I, 865, 1935.
224. MEULENGRACHT ET HECHT JOHANSEN. — *Klin. Woch.*, 9, 1162, 1930.
225. MEULENGRACHT ET HAWSKLEY. — (voir 157).
226. MEYER, RICHTER ET LÉGÈRE. — *Arch. of. International Med.*, 281, 1934.
227. MICHELL. — *Minerva Med.*, 25, 776, 1934.
228. MIGLFY ET JAMES. — *Quat. J. of. Med. Oxford*, oct. 1934.
229. MIKAELIDES. — *Wien. Klin. Woch.*, 7 oct. 1932, p. 1250.
230. MILLER ET RHOADS. — *New England J. of. Med.*, 15 nov. 1934.
231. ——— *J. of. Clin. Investigation*, 14 p. 153, 1935.
232. ——— *Procecdings Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 419, 1934.
233. MINOT ET CASTLE. — *Lancet*, 1935, 2, 319.
234. MOGENSEN. — *Hopitelsditente*, n° 4, 1934.
235. MORAWITZ. — *Arch. f. Verdauungskrankheiten*, 1930, p. 305.
236. MOREAU (J.-M.-P.). — *Thèse Paris*, 1932.
237. MORHARDT. — *Presse Médicale*, 1933, n° 15.
238. MORLEY ET ROBERTS. — *Brit. Journ. of. Surgery*, 1928, 16, 239.
239. MORRIS, SCHIFF, FOULGER ET SHERMAN. — *Munch. Med. Woch.*, 1932, p. 2074.
240. ——— *A. J. of. Med. Sc.*, 1932, p. 778.
241. ——— *J. A. M. A.*, janvier 1933, p. 171.
242. ——— ——— 1932, T. 98, 1080.
243. ——— *Tr. A. Am. Phys.*, 1933, p. 298.
244. MORRIS, SCHIFF, FOULGER ET RICH. — *British Med. J.*, 1932, t. 2, p. 1050.

245. MORRIS, SCHIFF, BURGER ET SHERMAN. — *A. Med. Association*,
3 mai 1932.
246. MORRIS, SCHIFF ET FOULGER. — *J. Med.*, 13, 318, 1932.
247. — — — *Ann. Int. Méd.*, 6, 1535, 1933.
248. MORRISSON. — *J. of. Lab. and. Clin. Méd.*, p. 775, mai 1936.
249. MOUTIER. — *Traité de Gastrosopie*, 1935.
250. MOUZON. — *P. Médicale*, 1930, p. 847.
251. MULLENIX, DRAGSTEDT ET BRADLEY. — *Am. J. Physiology*,
t. 105, p. 443, 1933.
252. MULLIUS ET FLOOD. — *J. of. Clinical Investigation*, 14, 793,
1935.
253. NOEGELI. — *Helvetica Medica Acta*, 1936, 3, 581.
254. OLMER (E et J.). — *Comité Médical des Bouches-du-Rhône*,
18 novembre 1932.
255. ORMEROD. — *Bristol Med. Chem. J.*, 1932, p. 61.
256. OTTENBERG. — *J. A. M. A.*, 29 avril 1933.
257. OVERBECK. — *Archives Internationales de Pharmaco-dyna-
mie et thérapie*, 1936, p. 340.
258. PASCHKIS. — *Wiener ges. f. inn. Med.*, 1758, 1934.
259. PATTON ALLARDYCE ET MACKESON. — *Canadian Med. Ass. J.*,
1932, p. 463.
260. PAVIOT. — *J. Médecine de Lyon*, p. 33, 1935.
270. PEABODY ET NEALE. — *J. A. Phys. Ass.*, 1933, p. 1231.
271. PÉTRI. — *Acta Path. et Microbiologia Scandinava*, 1935,
p. 329.
272. PÉTRI, BOGGILD, OHLSEN, SOEBORG ET BUSCH. — *Hospital-
stidende*, 1935, p. 573.
273. — — — *Hospitalsidende*, 1935, p. 629.
274. — — — — — 1935, p. 1153.
275. — — — — — 1936, p. 509
276. PLANDEIT. — *Naderlandsch. Tydsch. woor gen*, 31 août 35.
277. POLLAND. — *J. of. clin. Invest.*, 1933, p. 599.
278. PORTER ET PALMER. — *J. A. M. A.*, p. 146, t. 1, 1935.
279. PREEZ, SWEETS ET ZEITLINGER. — *Klin. Woch.*, 1930.
280. RAMBERT. — *Paris médical*, 1936.
281. RAMENTOL. — *Rev. de Cir. de Barcelona*, 1936, p. 182.
282. RAVINA. — *Presse Médicale*, 1932, n° 68.
283. — — — — — 1936, p. 504.
284. RAUSCHENBERGER. — *Klin Woch*, 1935, 14, 1758.
285. REED. — *American J. of Tropical Médecine*, sept. 1936.
286. REIMAN. — *Méd. Klin.*, 1931, 27, p. 880.
287. REIMAN ET WEIL. — *Z schr. f. Klin Med.*, 1934.
288. REIMAN ET FRITSCH. — *Klin Woch.*, 1934, n° 26, p. 951.
289. REIMAN, HEMMICH ET STEINER. — *Z schr. f. Klin. Méd.*, 129,
659, 1936.

290. REIMAN, BIEDERMAN ET ZWILLINGER. — *Z schr. f. Kl. Med.*, 1935, p. 175.
300. RENSHAW. — *British Medical Journal*, 1, 334, 1930.
301. RHOADS ET CASTLE. — *Am. Jour. of. Pathol.*, 9, 813, 1933.
302. RHOADS ET MILLER. — *J. of. the Am. Med. Association*, 103, p. 387, 1934.
303. RIEUX. — *Hématologie Clinique*, 1924.
304. RICHTER, IVY ET MEYER. — *Proc. Soc. Expl. Biol. et Med* 1934, p. 550.
305. RICHTER, IVY ET KIM. — *Proc. Soc. Expl. Biol. et Med*, 1932, p. 1093.
306. RIEDER. — *Z. blatt. f. Klin, Mars* 1934, p. 722.
307. ROCHAIX. — *Mouvement sanitaire*, 1935, p. 427.
308. RODINO ET GARCIA. — *Arch. de Med. et Cir.*, Janvier 1934, N° 4.
309. ROSENOW. — *Klin-Woch* 9, 652, 1930.
310. ROWLANDS ET LÉVY-SIMPSON. — *Lancet*, 4 déc. 1932.
311. SALUS ET REICHMANN. — *Klin Woch*, Juin 1934, p. 986.
312. ——— *Z Schr. f. Klin, Med*, 1934, n° 126.
313. SCHLESINGER. — *Klin Woch.*, 1933, p. 298, XII.
314. SEYDERHELM, LEHMAN ET WICHELS. — *Krankheitsf.*, 1927, p. 263.
315. SHARP. — *J. A. M. A.*, t. 93, p. 749, 1929.
316. — MAC KEAN ET HEIDE. — *Ann. Int. Med.*, 1931, 4, 1282.
317. SHAW. — *Guy Hosp. Rep.*, 1926, 76, 294.
318. SHUMACKER ET WINTROBE. — *Bull. of. Johns Hopkins Hosp.*, Mai 1936.
319. ——— voir 379.
320. SILBERSTEIN ET HAUSWITH. — *Med. Klin*, 1928, vol. 24, p. 1795.
321. ——— *Schwz Med. W.* vol. 12, 1931.
322. SINGER. — *Wiener Klin Woch*, 26 Août 1932, p. 1063.
323. ——— *Klin Woch*, n° 35, 1932.
324. ——— ——— n° 6, 1935.
325. SINGER ET WECHSLER. — *Klin Woch*, 9 Mai 1936, p. 668.
326. SMITH ET STOHLMAN. — *Public Healter Report*, 1934, Washington.
327. SNAPPER. — *Wiener Med Woch*, 4 Février 1933.
328. — ET DU PREEZ. — *S. M. Hôpitaux de Paris*, p. 662, 1930.
329. SNAPPER ET DU PREEZ. — *Nederl. tyschr. voorgen*, 5/1/1931.
330. STRANDELL. — *Acta Medica Scandinava suppl.*, 11 Déc. 1935.
331. STRAUS ET CASTLE. — *Lancet*, 16 juillet 1932.
332. ——— *A. J. of Med. So.* avril 1933.
333. ——— ET HEATH, voir 31.

334. STURGIS ET ISAAC. — *J. A. M. A.*, 1929 t. 93, p. 747.
635. — — — — — 1930, p. 585.
336. TAVENNEC. — *Thèse Paris*, 1936.
337. THAYSEN. — *Archives des maladies de l'App. Digestif*, t. 24, p. 123, 1934.
338. THIÈLE. — *Klin Woch*, 27 juin 1936, n° 26.
339. TOCHOWITZ. — *Folia Dermatologica*, Déc. 1934, p. 16.
340. — — — — — *Poloska. Gaz. Lek.*, 1934, p. 838.
341. TOURAINE. — *Sang et Organes hémopoïétiques*, 1934.
342. TUDORANU, NITZULECU ET HERESCU. — *C. R. Soc. Biol. T.* 122, p. 625, 1936.
343. UNGLEY. — *Lancet*, 1931, t. 2.
344. — — — — — 1936, t. 1, p. 1232.
345. UNTO USTILLO. — *Acta Medica Scandinava*, 1936, p. 50.
346. VARADI. — *Le sang*, 1934, n° 1, p. 39.
347. VAUGHAN. — *J. AM. A.*, t. 100, p. 781.
348. — — — — — MULLER ET MINOT. — *Lancet*, 1930, p. 1062.
349. — — — — — ET HUNTER. — *Lancet*, 1932, 1, 829.
350. — — — — — ET ZETZELL. — *Brit. J. Exp. Patti.* 1930, p. 456.
351. VLADOS, BAGDASAROV, DULCIN ET BOUDARENKO. — *Act. Med. Scand.*, 1936, 88, 285.
352. WAKERLIN. — *Proc. soc. Exp. Biol. et Med.*, 1935, p. 1607.
353. — — — — — ET BRUNER. — *Arch. Int. Med.*, Mai 1936.
354. — — — — — ET KINSMANN. — *J. of Pharm. and Exp. Therapy*, 1936, T. 38, p. 1 à 58.
355. WALDEN ET CLOVES. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1932, p. 873.
356. WALTERS. — *J. A. M. A.*, 1933, T. 100.
357. VAN DUYN. — *Arch. of Int. Med.*, Décembre 1933, 53-54, 1934.
358. P. E. WEIL ET BERNARD. — *Presse Médicale*, 1935, p. 97.
359. WEISSENBACH. — *Les syndrômes anémiques*. Doin. Paris.
360. WEISSVANGE. — *Thèse citée par Marchal*.
361. WEST. — *Gladular Physiology* (Chicago), 1935.
362. — — — — — *J. of A. M. A.*, vol. 105, p. 432, 1935.
363. WHIPPLE ET ROBSCHET ROBBINS. — *A. J. of Phys.*, 1925, 72, 408.
364. WILBUR ET OCHSNER. — *Ann. Int. Med.*, 8 : 1667-1935.
365. WILKINSON. — *British Med. Journal*, 1930, 1, 236.
366. — — — — — — — — — 1932, 2, 1163.
367. WILKINSON. — *Quaterley J. Med.*, 1, 361, 1932.
368. — — — — — *Lancet*, 2, 629, 1933.
369. — — — — — — — 15 Février 1936,
370. — — — — — ET KLEIN. — 15 février 1932, t. 1, p. 1932.
371. — — — — — — — 1933, p. 225.

372. WILKINSON et KLEIN. — *Quat. Journ. med.*, 1934, p. 341.
373. WILLS. — *Lancet* 1933, 1, 1383.
374. — ET MELITA. — *British Med. Journal*, 1931, 1,
1059.
375. — ET NAISH. — *Lancet*, 1933, 1, 1286.
376. WILLIAMS ET VAN DER WEER. — *Proc. Soc. Exp. biol et Méd.*,
29, 858, 1932.
377. WINGE. — *U. f. L.*, 1930.
378. WINTROBE. — *Arch. of. Int. Med.*, Février, 1936.
379. WINTROBE ET SHUMACKER. — *J. of. Clin. Inv.* 1935, p. 837.
380. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 52, 387, 1933.
381. WITTS. — *Lancet*, 4/1/1936.
382. WOLFF. — *Klin Woch.*, 1935, p. 1548.
383. WOTZKA. — *Deutsch Med. Woch.*, 1935, p. 1548.
384. WRIGHT. — *Am. Journal of Med Sciences*, 1935, 189, 115.
385. YOSCHITOSCHI. — *J. of. Oriental Med.* Janv. 1934.
386. YOUNG. — *Tr. American Gastr. Enter.* AT 36, p. 237, 1933.
387. ZANCAN. — *Arch. per le Scienze Med.*, décembre 1935.
388. ZARDI. — *Arch. Ital. Mal. App. Digerenti*, 1-5, 1932.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
CHAPITRE I. — <i>Procédés d'Etude</i>	13
1° Les résections	13
2° L'étude des préparations gastriques	13
I. Effet thérapeutiques dans la Maladie de Biermer ..	13
II. Expérimentalement	14
A) action sur les anémies	14
B) crise réticulocytaire de l'animal normal	16
C) la poussée leucocytaire	19
CHAPITRE II. — <i>Etude du suc gastrique</i>	20
A. Les travaux de CASTLE	20
A) le facteur intrinsèque	21
Ses caractères	24
B) le facteur extrinsèque	25
B. Action du suc gastrique seul	29
I. Action parentérale	29
A) dans l'anémie pernicieuse	29
B) sur les animaux de laboratoire	34
le test de Singer	35
II. le Rôle Inhibiteur de la pepsine	41
CHAPITRE III. — <i>Les Extraits d'Estomac</i>	44
A) modifications de la technique de Castle	44
B) les extraits gastriques	45
tentatives d'isolement	48
CHAPITRE IV. — <i>Les Résections gastriques</i>	52
I. Les gastrectomies totales	52
A) chez l'homme	52
B) chez les animaux	53
II. Les Résections partielles	56
A) chez l'homme	57
B) chez les animaux	59
III. Résections gastro-intestinales	60

CHAPITRE V. — <i>Lieu de formation</i>	62
I. étude des anémies gastriques	62
II. étude des extraits des divers segments de l'estomac ..	62
III. étude des lésions anatomiques de la maladie de Biermer	66
CHAPITRE VI. — <i>Faits Anatomico-cliniques</i>	68
I. La Maladie de BIERMER	68
II. Les anémies pernicieuses secondaires	74
III. Les syndromes d'hyperfonctionnement	81
A) ulcères digestifs avec polyglobulie	81
B) la maladie de Vaquez	83
IV. Les Gastrites	85
V. Embryologie	85
CHAPITRE VII. — <i>Le Principe antipernicieux</i>	87
CONCLUSIONS	93
BIBLIOGRAPHIE	95

